



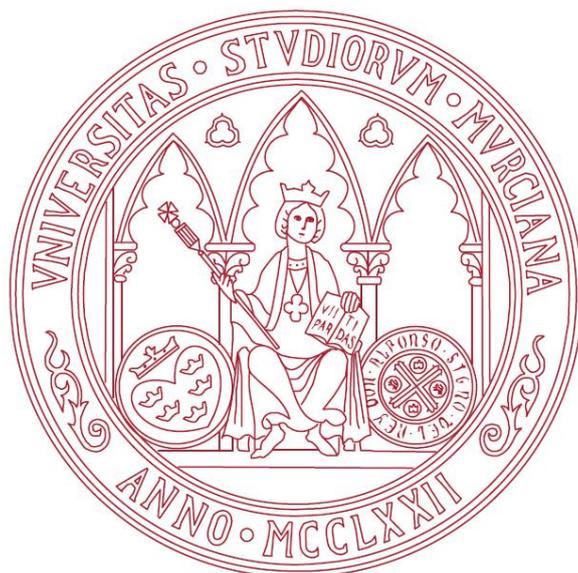
# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **FACULTAD DE MEDICINA**

Nuevos Métodos para Predecir la Gravedad y  
el Pronóstico de la Estenosis Aórtica  
Calcificada Asintomática

D<sup>a</sup>. Miryam Martínez Pascual del Riquelme

2015



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Nuevos métodos para predecir la gravedad y  
el pronóstico de la estenosis aórtica  
calcificada asintomática**

**Miryam Martínez Pascual del Riquelme**

**2015**





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

**ALUMNA:** Dña. Miryam Martínez Pascual del Riquelme, con D.N.I. 48.511.274-L, Licenciada en Medicina, especialista en Cardiología.

**DOCTORADO:** Ciencias Clínicas en Medicina, Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

**TÍTULO DE LA TESIS:** Nuevos métodos para predecir la gravedad y el pronóstico de la estenosis aórtica calcificada asintomática.

**DIRECTORES DEL DOCTORADO:**

Dr. D. Juan Antonio Castillo Moreno

Dr. D. Julián Jesús Areense Gonzalo

El presente documento acredita la idoneidad de la presente tesis doctoral, y se otorga el Vº Bº al contenido de la misma para su defensa.

Murcia, a 08 de Junio de 2015.

Fdo. Juan Antonio Castillo Moreno

Fdo. Julián Jesús Areense Gonzalo



*A mis padres, Antonio y Pepa*

*A Salva e Isaac*



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría dedicar estas primeras líneas a mostrar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que de una u otra manera han contribuido a la elaboración de este proyecto.

Me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a los directores de la presente tesis doctoral, a los Doctores, Don Juan Antonio Castillo Moreno y Don Julián Jesús Areñe Gonzalo. Por despertar en mí el interés por la investigación, y por su gran ayuda en la realización de este trabajo.

Mostrar mi agradecimiento, por la ayuda desinteresada, a mis compañeros de la Unidad de Imagen de Cardiología del Hospital General Universitario Santa Lucía, especialmente a los doctores José Luis Ramos Martín, Ramón Rubio Patón, Santiago Egea Beneyto y José García Gómez, así como al resto de compañeros del Servicio de Cardiología que me ayudaron en el proyecto.

También quería agradecer su labor a Lourdes Martínez Encarnación, y a Luis Pérez-Milá, por su colaboración en la realización de las tomografías computarizadas.

A Pedro García Urruticoechea, quien ha sido mi apoyo y mi maestro todos estos años.

Muy especialmente quería dar las gracias a mis hermanos, y fundamentalmente a mis padres, por su ayuda incomensurable todos estos años. Porque sin ellos habría sido imposible dedicar tanto tiempo a este trabajo, y sobre todo, porque han cuidado de Isaac todas las horas que yo he dedicado a este proyecto, siempre con una sonrisa, haciéndolo incluso mejor de lo que yo podría haberlo hecho. Esta tesis es tanto vuestra como mía.

A Salva, por su apoyo, por su amor, y su ayuda incondicional todos estos meses. Porque he secuestrado todo su tiempo este último año, y porque sin él, habría sido imposible que este documento viera la luz

## RESUMEN

**Introducción.** Aunque la ecocardiografía es la técnica de elección para evaluar el grado de severidad de la estenosis aórtica, en determinados pacientes tiene sus limitaciones. De ahí surge el interés por determinar otros parámetros, como el fragmento terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y la calcificación valvular aórtica, que se relacionen de forma adecuada con la severidad de la estenosis. En relación al pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica grave, éste es excelente mientras los pacientes permanecen asintomáticos. Sin embargo, empeora de forma significativa una vez que los síntomas aparecen. Como no siempre es posible una rápida asistencia al paciente que desarrolla síntomas, predecir qué pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave tienen un mayor riesgo de evolución adversa, es objeto permanente de investigación.

Por lo tanto, los **objetivos** del presente estudio fueron analizar la relación existente entre los niveles de NT-proBNP y de calcificación valvular aórtica, y los parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis en pacientes con estenosis aórtica calcificada moderada-grave asintomática; determinar el pronóstico a 24 meses de seguimiento de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave, en su actual contexto epidemiológico; y evaluar el valor pronóstico de parámetros clínicos, ecocardiográficos, electrocardiográficos, analíticos, y de calcificación valvular aórtica a 24 meses de seguimiento en estos pacientes.

**Método.** Se realizó un estudio de cohortes prospectivo unicéntrico en el que se reclutaron durante un período de dos años todos los pacientes valorados mediante ecocardiografía-Doppler en la Unidad de Evaluación no invasiva del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, en los que se observó la existencia de una estenosis aórtica calcificada moderada-grave asintomática (velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica ( $V_{\max \text{ Ao}}$ )  $\geq 3,5$  m/s). Los pacientes fueron sometidos a un seguimiento clínico durante 24 meses, en el que se

valoró la aparición de eventos adversos, considerándose tales la indicación de reemplazo valvular aórtico (RVA) por aparición de síntomas o la muerte cardíaca.

**Resultados y Conclusiones.** Se reclutaron 63 pacientes, en los que en el 30,2% se indicó cirugía de RVA por aparición de síntomas, no hubo ninguna muerte cardíaca durante el seguimiento, el 6,3% fallecieron por causa no cardíaca y el 1,6% de pacientes se intervino de cirugía valvular aórtica de forma electiva. Los pacientes restantes completaron el seguimiento, no alcanzando ningún evento de interés. Los niveles de NT-proBNP y de calcificación valvular aórtica se presentan como una herramienta modesta en la evaluación del grado de severidad de la estenosis aórtica moderada-grave asintomática. Un punto de corte de calcificación valvular aórtica de 3148 unidades arbitrarias presenta una sensibilidad del 52%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 33%, para el diagnóstico de severidad de la estenosis aórtica. Los análisis de supervivencia univariados mostraron que una  $V_{\max Ao} \leq 4,4$  m/s, un  $\Delta P_{\text{med}} < 50$  mmHg, un IMV  $< 170$  g/m<sup>2</sup>, la ausencia de criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda de Romhilt y Estes, y un valor de NT-proBNP  $\leq 700$  pg/ml en el momento del reclutamiento, se asociaron a una mayor supervivencia libre de eventos adversos durante el seguimiento. El análisis multivariado mostró que la presencia de  $V_{\max Ao} > 4,4$  m/s, índice de comorbilidad de Charlson  $> 1$  y NT-proBNP  $> 700$  pg/ml en el momento del reclutamiento fueron predictores independientes de eventos adversos a los 24 meses de seguimiento.

**Palabras clave:** estenosis aórtica asintomática, moderada-grave, pronóstico, supervivencia, calcificación valvular aórtica, NT-proBNP.

## ÍNDICE

<b>ANTECEDENTES</b> .....	21
1.1. Concepto, etiología y epidemiología de la estenosis aórtica.....	21
1.2. Fisiopatología.....	22
1.3. Clínica .....	23
1.4. Clasificación del grado de severidad de la estenosis aórtica .....	24
1.5. Métodos complementarios para evaluar la severidad de la estenosis aórtica .....	26
1.6. Historia natural de la estenosis aórtica .....	29
1.7. Manejo del paciente con estenosis aórtica grave asintomática.....	34
1.8. Justificación del estudio .....	49
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	55
2.1. Hipótesis.....	55
2.2. Objetivos.....	56
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	59
3.1. Diseño de la investigación .....	59
3.2. Participantes.....	60
3.3. Eventos de interés .....	63
3.4. Procedimiento.....	63
3.5. Variables de exposición y formas de medición.....	64
3.6. Análisis Estadístico .....	78
<b>RESULTADOS</b> .....	83
4.1. Características de la muestra .....	83
4.2. NT-proBNP .....	90
4.3. Calcificación valvular aórtica evaluada mediante TCMD .....	93
4.4. Pronóstico clínico .....	101

<b>DISCUSIÓN</b> .....	117
5.1. Características de los sujetos .....	117
5.2. NT-proBNP .....	119
5.3. Calcificación valvular aórtica .....	121
5.4. Pronóstico clínico .....	128
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b> .....	143
<b>CONCLUSIONES</b> .....	147
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	151
<b>ANEXOS</b> .....	167

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación del grado de severidad de la estenosis aórtica.....	25
<b>Tabla 2.</b> Factores de riesgo de un pronóstico adverso en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática y valores de alto riesgo correspondientes .....	46
<b>Tabla 3.</b> Parámetros clínicos basales de la muestra .....	85
<b>Tabla 4.</b> Parámetros ecocardiográficos basales de la muestra.....	87
<b>Tabla 5.</b> Parámetros electrocardiográficos, analíticos y de calcificación valvular aórtica basales de la muestra .....	89
<b>Tabla 6.</b> Clasificación del grado de severidad de la estenosis aórtica de acuerdo a los diferentes parámetros ecocardiográficos .....	90
<b>Tabla 7.</b> Distribución de los sujetos en función del nivel de calcificación valvular aórtica obtenido mediante TCMD, y el grado de severidad de la estenosis aórtica según el AVA.....	98
<b>Tabla 8.</b> Precisión de la calcificación valvular aórtica para identificar estenosis aórtica grave basados en el área valvular aórtica (AVA < 1 cm <sup>2</sup> ).....	98
<b>Tabla 9.</b> Análisis de regresión múltiple. Factores predictores independientes de los niveles de calcificación valvular aórtica.....	100
<b>Tabla 10.</b> Parámetros clínicos de la muestra de acuerdo al desarrollo de eventos a los 24 meses de seguimiento.....	103
<b>Tabla 11.</b> Parámetros ecocardiográficos de la muestra de acuerdo al desarrollo de eventos a los 24 meses de seguimiento .....	105
<b>Tabla 12.</b> Parámetros electrocardiográficos, analíticos y de calcificación valvular aórtica de la muestra de acuerdo al desarrollo de eventos a los 24 meses de seguimiento.....	106
<b>Tabla 13.</b> Análisis multivariable (método por pasos hacia atrás) .....	114
<b>Tabla 14.</b> Valor de diversos puntos de corte de calcificación valvular aórtica para el diagnóstico de estenosis aórtica grave basado en el área valvular aórtica .....	127

<b>Figura 1.</b> Impedancia valvuloarterial .....	43
<b>Figura 2.</b> Diseño de la investigación.....	59
<b>Figura 3.</b> Diagrama de flujo del estudio .....	62
<b>Figura 4.</b> Fórmula para calcular la superficie corporal.....	66
<b>Figura 5.</b> Esfigmomanómetro de mercurio de pared modelo Nova-Presameter..	67
<b>Figura 6.</b> Ecocardiógrafos utilizados en el estudio.....	69
<b>Figura 7.</b> Ecuación simplificada de Bernoulli .....	70
<b>Figura 8.</b> Fórmula para el cálculo del área valvular aórtica de acuerdo a la ecuación de continuidad.....	70
<b>Figura 9.</b> Fórmula para el cálculo del área valvular aórtica indexada .....	71
<b>Figura 10.</b> Fórmula para el cálculo del índice de masa ventricular izquierda .....	71
<b>Figura 11.</b> Índice volumen sistólico ventricular izquierdo .....	72
<b>Figura 12.</b> Impedancia valvuloarterial .....	72
<b>Figura 13.</b> Electrocardiograma .....	73
<b>Figura 14.</b> Modelos de tomografía computarizada multidetector .....	75
<b>Figura 15.</b> Relación entre los niveles de NT-proBNP y parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica.....	92
<b>Figura 16.</b> Relación entre el nivel de calcificación valvular aórtica y la velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica .....	93
<b>Figura 17.</b> Relación entre el nivel de calcificación valvular aórtica y el gradiente medio de presión transvalvular aórtico .....	94
<b>Figura 18.</b> Relación entre el nivel de calcificación valvular aórtica y el área valvular aórtica indexada .....	94
<b>Figura 19.</b> Relación entre el nivel de calcificación valvular aórtica y el área valvular aórtica.....	95
<b>Figura 20.</b> Relación entre el nivel de calcificación valvular aórtica y parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica, según el género .....	96
<b>Figura 21.</b> Curva ROC para el diagnóstico de severidad de la estenosis aórtica de acuerdo al área valvular aórtica ( $< 1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), usando el nivel de calcificación valvular aórtica obtenido mediante TCMD .....	97

<b>Figura 22.</b> Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos de la cohorte de estudio .....	101
<b>Figura 23.</b> Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según la velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica en el momento del reclutamiento.....	108
<b>Figura 24.</b> Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según el gradiente medio de presión transvalvular aórtico en el momento del reclutamiento .....	109
<b>Figura 25.</b> Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según el índice de masa ventricular izquierda en el momento del reclutamiento.....	110
<b>Figura 26.</b> Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según la presencia o ausencia de los criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda de Romhilt y Estes.....	111
<b>Figura 27.</b> Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según el nivel de NT-proBNP en el momento del reclutamiento.....	112
<b>Figura 28.</b> Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según el nivel de calcificación valvular aórtica en el momento del reclutamiento.....	113



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

Las abreviaturas de los convenios de unidades no se incluyen en esta relación, al existir normas internacionales aceptadas sobre su uso.

<b>Abreviatura</b>	<b>Descripción</b>
ACC	Colegio Americano de Cardiología
AHA	Sociedad Americana de Cardiología
ANP	Péptido natriurético auricular
ARA-II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
AVA	Área valvular aórtica
AVAi	Área valvular aórtica indexada por superficie corporal
BNP	Péptido natriurético tipo B
CNP	Péptido natriurético tipo C
DTDVI	Diámetro telediastólico ventricular izquierdo
DTSVI	Diámetro telesistólico ventricular izquierdo
EA	Estenosis aórtica
ECG	Electrocardiograma
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IC95%	Intervalo de confianza al 95%

ICC	Índice de comorbilidad de Charlson
IMC	Índice de masa corporal
IMV	Índice de masa ventricular izquierda
IECA	Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina
IVS	Índice volumen sistólico ventricular izquierdo
Lp (a)	Lipoproteína-a
NT-proANP	Fragmento terminal del péptido natriurético auricular
NT-proBNP	Fragmento terminal del péptido natriurético tipo B
NYHA	Nueva York Heart Association
PP	Grosor de la pared posterior ventricular izquierda
RVA	Reemplazo valvular aórtico
SIV	Grosor del septo interventricular
TAVI	Implantación de la válvula aórtica transcatóter
TCHE	Tomografía computarizada por haz de electrones
TCMD	Tomografía computarizada multidetector
UA	Unidades arbitrarias
$V_{\max Ao}$	Velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica
$Z_{VA}$	Impedancia valvuloarterial
$\Delta P_{\max}$	Gradiente máximo de presión transvalvular aórtico
$\Delta P_{\text{med}}$	Gradiente medio de presión transvalvular aórtico

---

## **1. ANTECEDENTES**



## ANTECEDENTES

El objetivo de la presente fundamentación, no es otro que el de dar una visión actual y global de las investigaciones más importantes que estudian la estenosis aórtica calcificada moderada-grave asintomática. Esta revisión abordará el concepto, la etiología, la epidemiología, la fisiopatología y la clínica, la clasificación del grado de severidad de la estenosis, los métodos complementarios para la evaluación de la severidad de la estenosis aórtica, así como la historia natural de la estenosis aórtica y el manejo del paciente. El apartado concluirá, a modo de resumen, con la justificación del estudio.

### 1.1. CONCEPTO, ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

La estenosis valvular aórtica consiste en una obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo localizado a nivel de la válvula aórtica. Se trata de la enfermedad valvular cardíaca más frecuente en Europa y Norteamérica (1), y su prevalencia está aumentando drásticamente con el envejecimiento de la población (2, 3).

La estenosis valvular aórtica presenta diferentes etiologías, siendo las más frecuentes las siguientes:

- Congénita, es aquella que asienta sobre una válvula aórtica con malformación congénita, habitualmente sobre una válvula bicúspide, pudiendo tratarse también de una válvula unicúspide, tricúspide o con un diafragma con forma de cúpula. Supone la segunda etiología más frecuente en la población general, siendo la causa más frecuente de estenosis aórtica en edades jóvenes (1).
- Reumática, en pacientes con antecedente de fiebre reumática. El descenso de la fiebre reumática en los países industrializados, gracias a la prevención primaria, ha provocado una menor incidencia de estenosis

aórtica reumática, aunque continúa siendo un problema serio a escala mundial (4).

- Calcificada, relacionada con la edad (antes llamada «senil o degenerativa»). Es la causa más frecuente de estenosis aórtica en adultos en la actualidad (5), estando presente en el 2-7% de la población mayor de 65 años (2, 6-9).

En cuanto a la enfermedad valvular aórtica calcificada, se trata de un trastorno lentamente progresivo con un *continuum* de enfermedad que va de leve engrosamiento de la válvula sin obstrucción del flujo sanguíneo, denominado esclerosis aórtica, a la calcificación severa con deterioro de la movilidad de los velos, o estenosis aórtica. Aunque en el pasado se pensaba que la enfermedad de la válvula calcificada se trataba de un proceso «degenerativo», consecuencia del desgaste de los velos con el depósito pasivo de calcio por el paso del tiempo; en la actualidad hay datos histopatológicos convincentes que sugieren que se trata de una enfermedad activa, similar a la aterosclerosis, en la que ocurren fenómenos de proliferación e inflamación con acumulación de lípidos, activación de la enzima convertidora de angiotensina e infiltración de macrófagos y linfocitos T (10), que conducen a la formación de hueso (11). Los factores de riesgo de la estenosis aórtica calcificada son: niveles de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteína-A elevados, diabetes mellitus, hipertensión arterial y tabaquismo, coincidiendo éstos con los factores de riesgo de la arterioesclerosis (4).

## 1.2. FISIOPATOLOGÍA

En adultos con estenosis aórtica, la obstrucción al flujo de salida por lo general aparece y aumenta de forma gradual durante un período prolongado. En la estenosis valvular aórtica se produce una obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo, localizada a nivel de la válvula aórtica, que provoca una sobrecarga crónica de presión sobre dicho ventrículo, que induce en general hipertrofia de éste, con aumento del grosor de la pared y un tamaño normal de la cavidad. Este aumento de grosor de la pared permite aumentar la presión en el ventrículo izquierdo, de forma que durante la sístole cardíaca, la presión

ventricular izquierda consigue vencer esa obstrucción valvular, manteniendo así el gasto cardíaco. Sin embargo, dicho incremento de masa ventricular puede provocar isquemia miocárdica y disfunción e insuficiencia ventricular izquierda, responsables de la aparición de los síntomas. Asimismo, el aumento de la masa celular miocárdica y de la fibrosis intersticial provoca una disfunción diastólica que puede persistir incluso después de corregir la estenosis aórtica (4).

### 1.3. CLÍNICA

Muchos pacientes son diagnosticados actualmente de estenosis aórtica antes del comienzo de los síntomas, al detectar un soplo sistólico en la exploración física, y confirmación del diagnóstico mediante ecocardiografía. La edad media de aparición de los síntomas es variable, apareciendo éstos generalmente entre los 50 y los 70 años si la estenosis aórtica asienta sobre una válvula aórtica bicúspide, y en edades superiores a los 70 años si la estenosis afecta a una válvula aórtica tricúspide (4).

Las manifestaciones clínicas cardinales de la estenosis aórtica son: la disnea de esfuerzo, la angina de esfuerzo, el síncope (fundamentalmente desencadenado por situaciones de esfuerzo), y la insuficiencia cardíaca. Otras formas de manifestación menos frecuentes consisten en la presencia de hemorragias digestivas asociadas a angiodisplasias localizadas típicamente en el colon derecho. Dicha asociación entre estenosis aórtica y sangrado por angiodisplasia intestinal se conoce como síndrome de Heyde (12). Otras formas de expresión consisten en endocarditis infecciosa, ictus o episodios de accidentes isquémicos transitorios (que pueden ser consecuencia de émbolos sépticos, en el caso de que exista una endocarditis infecciosa, o de émbolos de calcio desprendidos de la propia válvula calcificada), pérdida brusca de visión (en el caso de que los émbolos desprendidos afecten a la arteria retiniana), y una de las manifestaciones más drásticas: la muerte súbita.

#### 1.4. CLASIFICACIÓN DEL GRADO DE SEVERIDAD DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

La ecocardiografía Doppler es, en la actualidad, la técnica de elección para evaluar la severidad de la estenosis aórtica (13). La evaluación ecocardiográfica estándar de la severidad de la estenosis aórtica incluye medidas de la velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica ( $V_{\max Ao}$ ), el gradiente medio de presión transvalvular aórtico ( $\Delta P_{\text{med}}$ ) y el área valvular aórtica (AVA) calculada mediante la ecuación de continuidad. En general, la  $V_{\max Ao}$  es el parámetro más reproducible (6, 14) y el más preciso para el seguimiento de la enfermedad y para predecir el pronóstico (4). Los gradientes de presión transvalvular son dependientes del flujo, y las mediciones del AVA representan, desde un punto de vista teórico, la forma ideal de cuantificar la estenosis aórtica. Sin embargo, conviene remarcar que las mediciones del área valvular son dependientes del operador y son menos robustas que las estimaciones de gradiente en la práctica clínica. Por lo tanto, la determinación del AVA con puntos de corte absolutos no debe bastar por sí sola para la toma de decisiones clínicas y debe considerarse en combinación con el flujo, los gradientes de presión, la función ventricular, el tamaño y espesor de la pared, el grado de calcificación valvular y presión arterial, así como el estado funcional (1).

Basándose en medidas ecocardiográficas en dos dimensiones y en medidas Doppler, la estenosis aórtica puede ser graduada en leve, moderada y grave (clásicamente denominada severa). Existen varias clasificaciones del grado de severidad de la estenosis aórtica, siendo la que se muestra en la tabla 1 (1, 14, 15) una de las más ampliamente aceptadas. Dentro del grupo de estenosis aórtica grave o severa, nos referimos a estenosis aórtica muy severa cuando la  $V_{\max Ao}$  es  $\geq 5$  m/s o el  $\Delta P_{\text{med}} \geq 60$  mmHg (16). Algunos autores han acuñado el término estenosis aórtica «crítica» cuando el AVA es  $< 0,8$  cm<sup>2</sup> (17).

Si utilizamos el valor del área valvular indexado por la superficie corporal ( $AVAi$ ), nos referimos a estenosis aórtica grave cuando el área valvular aórtica es  $< 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Esto es especialmente útil en pacientes con superficie corporal extraordinariamente pequeña (1).

**Tabla 1.** Clasificación del grado de severidad de la estenosis aórtica.

	Leve	Moderada	Grave
$V_{\max \text{ Ao}}$ (m/s)*	< 3	3-4	> 4
$\Delta P_{\text{med}}$ (mmHg)*	< 25	25-40	> 40
AVA (cm <sup>2</sup> )	> 1,5	1-1,5	< 1
AVAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )		0,6 – 0,9	< 0,6

\*Los puntos de corte de la velocidad pico y del gradiente medio de presión se refieren a pacientes con gasto cardíaco/flujo transvalvular normal.

AVA: área valvular aórtica; AVAi: área valvular aórtica indexada;  $V_{\max \text{ Ao}}$ : velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica;  $\Delta P_{\text{med}}$ : gradiente medio de presión transvalvular aórtico.

Esta clasificación de la estenosis aórtica en leve, moderada y grave es una clasificación del grado de obstrucción, siendo importante recordar que el grado de estenosis que provoca síntomas difiere entre los pacientes.

Las últimas guías de práctica clínica sobre valvulopatías elaboradas por la Sociedad Americana de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC) (16) incluyen en la clasificación la estenosis aórtica «paradójica de bajo gradiente y bajo flujo», con fracción de eyección preservada o fracción de eyección reducida, que se refiere a aquellos pacientes con estenosis aórtica grave con un AVA en reposo  $\leq 1,0$  cm<sup>2</sup>, con una  $V_{\max \text{ Ao}} < 4$  m/s o un gradiente medio  $< 40$  mmHg, y un volumen eyectivo indexado  $< 35$  ml/m<sup>2</sup>.

### 1.5. MÉTODOS COMPLEMENTARIOS PARA EVALUAR LA SEVERIDAD DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

Como se ha descrito previamente, la evaluación de la severidad de la estenosis aórtica en la actualidad se basa principalmente en una serie de medidas ecocardiográficas. Sin embargo, dicha evaluación puede suponer un reto técnico en pacientes con limitada ventana ecocardiográfica, como ocurre en sujetos obesos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Además, en pacientes con fracción de eyección baja y estenosis aórtica de bajo gradiente y bajo flujo, la ecocardiografía transtorácica de reposo no es una prueba concluyente, requiriendo otros test diagnósticos adicionales (18). El cateterismo ventricular izquierdo retrógrado, ha sido el método estándar de evaluación durante décadas, pero en la actualidad rara vez es necesario como herramienta diagnóstica, y debería realizarse sólo en caso de discrepancia entre los hallazgos clínicos y los hallazgos ecocardiográficos (1), dado que el hecho de cruzar la válvula aórtica se ha asociado a riesgo de embolismo cerebral (19).

Dada la necesidad de métodos complementarios para evaluar la severidad de la estenosis aórtica, en los últimos años han ido emergiendo diversos estudios que han tenido por objetivo correlacionar el grado de severidad de la estenosis valvular aórtica evaluado con ecocardiografía, con otro tipo de técnicas y medidas diferentes a las ecocardiográficas habituales, como el NT-proBNP y la calcificación valvular aórtica.

#### 1.5.1. Niveles plasmáticos de NT-proBNP

Los péptidos natriuréticos son hormonas cardíacas endógenas, que son de ayuda en el reconocimiento de síntomas de insuficiencia cardíaca y en la discriminación entre disnea cardíaca y disnea no cardíaca (20). El sistema de péptidos natriuréticos consiste en tres péptidos principales: el péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético tipo B (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP). BNP y ANP existen como prohormonas que son escindidas en su fragmento terminal (N-terminal proBNP [NT-proBNP] y N-terminal proANP [NT-

proANP]) y en las hormonas biológicamente activas (BNP y ANP), antes de ser vertidas en la circulación. Los fragmentos N-terminales son más estables *in vivo*, y a menudo son usados como marcadores subrogados de la hormona biológicamente activa (21). El BNP y el NT-proBNP son neurohormonas sintetizadas y secretadas principalmente por el miocardio ventricular, cuya liberación está estimulada por un aumento en el estrés de la pared ventricular (22). La correlación entre los niveles plasmáticos de BNP y de NT-proBNP es excelente ( $r = 0,93$ ,  $p < 0,001$ ), como demostraron Qi et al. en 2001 (23).

Son varios los estudios que han analizado la relación de los niveles de BNP y NT-proBNP con la severidad de la estenosis aórtica. Qi et al. (23) y Lim et al. (24) observaron que, en pacientes sintomáticos y asintomáticos con estenosis aórtica grave, existía cierto grado de correlación entre los niveles de BNP y NT-proBNP y diferentes parámetros de severidad de la estenosis, si bien es cierto que ambos trabajos incluían sujetos en diferente clase funcional de la NYHA, aspecto que no se tuvo en cuenta a la hora de calcular el grado de correlación. Weber et al. en 2004 (25) observaron, en sujetos con estenosis aórtica leve, moderada y grave en clase funcional I-IV de la NYHA, que los niveles de NT-proBNP se asociaban de manera independiente al gradiente medio de presión transvalvular, siendo la relación escasa (casi nula) con el gradiente pico de presión. Cimadevilla et al. en 2013 (26) realizaron un estudio con pacientes mayores de 70 años, sintomáticos y asintomáticos, con estenosis aórtica leve, moderada y grave en el que observaron que los niveles de NT-proBNP se incrementaban de acuerdo al grado funcional de la NYHA, y al grado de severidad de la estenosis, siendo estas relaciones débiles.

Los estudios mencionados anteriormente (23-26) incluían sujetos en clase funcional I-IV de la NYHA, aspecto que no se tuvo en cuenta a la hora de calcular el grado de relación existente, y que es preciso tener en consideración ya que los pacientes con mayor grado de severidad de la estenosis, habitualmente presentan un mayor grado de insuficiencia cardíaca, lo que afecta a los niveles de los péptidos natriuréticos (27). En cuanto a la relación existente entre los niveles de péptidos natriuréticos y el grado de severidad de la estenosis en pacientes con estenosis aórtica exclusivamente asintomáticos, destaca el estudio realizado por Cemri et al. (28) en 2008, en sujetos con estenosis aórtica de grado leve-moderado, quienes

observaron una relación débil-moderada. Hasta la fecha no hay estudios disponibles que valoren esta relación en pacientes con estenosis aórtica moderada-grave exclusivamente asintomáticos.

### **1.5.2. Calcificación valvular aórtica evaluada mediante TCMD**

Debido a que la calcificación valvular es el mecanismo intrínseco que conduce al desarrollo de la estenosis aórtica hoy en día predominante, y que dicha calcificación se puede medir con precisión mediante tomografía computarizada, la evaluación de la calcificación valvular aórtica ha generado un interés considerable en los últimos años (29). Son varios los estudios que han documentado acerca de la existencia de una fuerte relación (18, 30, 31) entre la extensión de la calcificación y la severidad de la estenosis, mientras que otros investigadores han observado que esta relación es débil (32) o no han encontrado resultados concluyentes (33, 34). Por ende, dada la incertidumbre todavía existente al respecto, la trascendencia e implicaciones que tiene el hecho de que un paciente tenga una estenosis aórtica moderada respecto a que se trate de una estenosis aórtica grave, y dado que, teniendo en cuenta las características de los pacientes, no es infrecuente que éstos posean limitada ventana ecocardiográfica, sería interesante evaluar en pacientes con estenosis aórtica avanzada (es decir, de grado moderado y severo), el grado de correlación existente entre la calcificación valvular aórtica detectada con técnicas de imagen diferentes a la ecocardiografía y la severidad detectada con ecocardiografía, evaluando asimismo si existe un punto de corte de calcificación valvular aórtica que permita diferenciar con mayor precisión entre estenosis aórtica moderada y grave.

### 1.6. HISTORIA NATURAL DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

La estenosis aórtica calcificada es una enfermedad crónica progresiva (1), que tiene un período de latencia prolongado en el que los pacientes permanecen asintomáticos (35-38); si bien, la duración de la fase asintomática entre individuos es ampliamente variable. Aunque el promedio del grado de estenosis es mayor en los pacientes con síntomas que en los asintomáticos, existe un solapamiento considerable en todos los indicadores de gravedad entre estos dos grupos (4).

A la hora de hablar de la historia natural de los pacientes con estenosis aórtica grave, es fundamental distinguir aquellos que se encuentran sintomáticos de aquellos asintomáticos. Los pacientes con estenosis aórtica grave sintomática tienen un alto riesgo de muerte súbita (4) y una supervivencia baja, salvo que se corrija el grado de obstrucción. Por ello, en estos pacientes se debe proceder al reemplazo valvular aórtico, quirúrgico o percutáneo, sin demora, pues es la única terapia que de forma significativa mejora tanto los síntomas como la supervivencia de los pacientes (39). Por el contrario, los pacientes con estenosis aórtica moderada o grave asintomática tienen un pronóstico excelente (4). Sin embargo, el pronóstico de la estenosis aórtica grave empeora drásticamente tan pronto como los síntomas aparecen (36).

Existe una relación entre la aparición de los síntomas y la supervivencia de los pacientes. Así pues, si nos basamos en datos publicados por Ross y Braunwald (40) a partir de estudios prospectivos y retrospectivos, y de su experiencia, los pacientes con estenosis aórtica que desarrollan angina y síncope tienen una supervivencia de tres años, los que desarrollan disnea tienen una supervivencia de dos años, y aquellos que desarrollan insuficiencia cardíaca presentan una supervivencia de un año y medio a dos años. Este análisis de la supervivencia de 1968 incluyó a un grupo de pacientes sintomáticos heterogéneo en cuanto a la etiología de la estenosis aórtica.

### 1.6.1. Historia natural de la estenosis aórtica grave asintomática

A lo largo de los últimos años, han sido varios los estudios que han evaluado específicamente la historia natural de los pacientes con estenosis aórtica grave asintomática. Se ha observado que un tercio de los pacientes se vuelven sintomáticos en el plazo de dos años (41), y dos tercios de los pacientes precisan cirugía de reemplazo valvular aórtico, debido a la aparición de síntomas, o sufren muerte cardíaca en el plazo de 4-5 años (35, 36). Los pacientes con estenosis aórtica grave no operados que permanecen asintomáticos tienen una supervivencia libre de muerte cardíaca del 99%, 98% y 93%, al año, a los dos años y a los cinco años, respectivamente, siendo estas cifras semejantes a las de la población sana de edad y género similares (36).

Sin embargo, a pesar de ser un terreno ampliamente analizado, examinando los estudios más detalladamente es fácil observar aspectos o limitaciones que hacen que las conclusiones obtenidas a partir de los mismos no sean del todo aplicables a la estenosis aórtica más común en la actualidad, la estenosis aórtica tricúspide calcificada (5), ni a la población de pacientes con estenosis aórtica calcificada grave asintomática.

Así, es importante señalar que, aunque la etiología de la valvulopatía no aparece detallada en algunos estudios, la edad de los sujetos incluidos en estudios como el de Pellika et al. (41) (rango de edad de 40 a 89 años), y los de Rosenhek et al. en el año 2000 (35) y 2010 (38) (edad media  $60 \pm 18$  años y  $67 \pm 16$  años, respectivamente), es bastante sugestiva de que en ellos se incluyera a pacientes con estenosis aórtica de diversa etiología (ej. reumática y congénita), y no sólo a pacientes con estenosis aórtica tricúspide calcificada.

Otro aspecto destacable de la bibliografía reciente sobre la historia natural de la estenosis aórtica grave asintomática, es el hecho de que en varios de los estudios se realizara cirugía de reemplazo valvular en una proporción considerable de pacientes, a discreción del médico responsable, pese a estar asintomáticos (17% y 21% de los sujetos reclutados por Rosenhek et al. en el año 2000 (35) y Pellikka et al. en el año 2005 (36), respectivamente); o que la elección del tratamiento fuese

simplemente a criterio del médico y el paciente, como en el estudio de Pai et al. (42). Asimismo, en el estudio realizado por Rosenhek et al. en el año 2010 en sujetos ancianos con estenosis aórtica muy severa, un 9% de los pacientes fueron remitidos a cirugía ante la presencia de válvulas aórticas calcificadas y progresión hemodinámica rápida, a pesar de estar asintomáticos. Esta intervención «precoz» en algunos de los pacientes asintomáticos, pudo afectar a los resultados sobre historia natural de la estenosis aórtica grave asintomática.

Además, varios de los estudios con un mayor número de sujetos reclutados eran de diseño retrospectivo (36, 41, 42), con las limitaciones que de ello se derivan. Otra de las cuestiones que es importante subrayar tiene que ver con los criterios de inclusión y exclusión de los estudios. Aunque se trata de estudios sobre historia natural de la estenosis aórtica grave asintomática, en algunos de los mismos no se excluyó a los pacientes con prueba de esfuerzo positiva (42) o que tuvieron cansancio o disnea leve con el esfuerzo máximo (35, 36, 41), debido a la falta de especificidad de los síntomas, si bien es cierto, también podría tratarse de síntomas secundarios a la estenosis aórtica. En este mismo sentido, Rosenhek et al. (35) también incluyeron pacientes con otras valvulopatías asociadas hemodinámicamente significativas.

### 1.6.2. Progresión hemodinámica de la estenosis aórtica

El grado de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo aumenta de forma progresiva durante 10 a 15 años (4). Son varios los estudios que han analizado la tasa de progresión hemodinámica en pacientes diagnosticados de estenosis aórtica.

En lo relativo a la  $V_{\max Ao}$ , Otto et al. obtuvieron en dos estudios prospectivos un incremento promedio de 0,36 m/s al año (43) y 0,32 m/s al año (37). En 1990, Roger et al. (44) publicaron un estudio en el que observaron que durante un seguimiento promedio de 25 meses, la  $V_{\max Ao}$  pasó de ser de  $2,9 \pm 0,7$  m/s al inicio del estudio, a  $3,3 \pm 0,8$  m/s al final del estudio.

En cuanto al gradiente de presión transvalvular aórtico, diversos trabajos han objetivado un incremento promedio del  $\Delta P_{\text{med}}$  de 6,3 - 8 mmHg al año (37, 43, 45) y un incremento promedio del  $\Delta P_{\text{max}}$  de 8,3 mmHg (45). En 2001, Nassimiha et al. (46) llevaron a cabo un estudio en el que observaron diferencias estadísticamente significativas en el incremento promedio del  $\Delta P_{\text{med}}$  en función de si la estenosis valvular aórtica basal de los pacientes era leve, moderada o grave ( $4,3 \pm 4,17$ ,  $7,1 \pm 7,46$  y  $15,8 \pm 17,82$  mmHg al año, respectivamente). En esa misma línea, Kearney et al. (47) en 2013, analizaron la progresión del  $\Delta P_{\text{med}}$  en pacientes ancianos (edad media  $73 \pm 6$  años), observando en conjunto un incremento de  $5,0 \pm 5,2$  mmHg al año. Además, objetivaron que este incremento era dependiente de la severidad de la estenosis aórtica en el momento del reclutamiento, siendo éste de  $3,7 \pm 4,0$  mmHg al año para los pacientes con estenosis aórtica leve,  $6,4 \pm 5,1$  mmHg al año para las estenosis moderadas y  $10,2 \pm 7,7$  mmHg al año para las estenosis aórticas inicialmente graves.

En lo que respecta al AVA, numerosos estudios prospectivos realizados en las últimas décadas han documentado un descenso promedio del AVA de  $0,1 \text{ cm}^2$  al año (37, 43, 45, 47, 48). Asimismo, son varios los autores que han analizado el descenso anual del AVA según el grado de severidad inicial de la estenosis, objetivando una relación inversa entre la severidad inicial de la estenosis aórtica y el descenso promedio anual del AVA (47). Kearney et al. (47) observaron un descenso de  $0,16 \pm 0,20 \text{ cm}^2$  al año para los pacientes con estenosis aórtica leve, de  $0,11 \pm 0,21 \text{ cm}^2$  al año para las estenosis moderadas y  $0,02 \pm 0,12 \text{ cm}^2$  al año para las estenosis aórticas inicialmente graves. En esta misma línea, Brener et al. (45) objetivaron que los pacientes con estenosis más críticas (AVA  $0,3 - 0,76 \text{ cm}^2$ ) tuvieron un menor descenso en el porcentaje del AVA durante el seguimiento que aquellos con estenosis más leves (AVA  $> 1,2 \text{ cm}^2$ ) ( $5 \pm 39\%$  vs.  $25 \pm 29\%$ , respectivamente;  $p = 0,04$ ). Así, los pacientes con mayor grado de severidad inicial de la estenosis aórtica muestran una menor reducción anual del AVA que aquellos con estenosis más leves (45, 47).

Sin embargo, aunque la tasa media de progresión hemodinámica es relativamente constante en los diferentes estudios, existe una marcada variación individual; de forma que, aunque la reducción promedio del AVA en pacientes con

estenosis aórtica es de 0,1 cm<sup>2</sup> al año, la reducción del área valvular en algunos pacientes puede ser de hasta más de seis veces ese valor (49), lo que dificulta la predicción de la progresión hemodinámica en cada individuo (10). De ahí nace el interés creciente en los últimos años por determinar cuáles son los factores clínicos, ecocardiográficos o de cualquier otra índole capaces de identificar qué pacientes van a tener una rápida progresión hemodinámica de su patología valvular aórtica.

#### *1.6.2.1. Factores predictores de rápida progresión hemodinámica*

La literatura destaca una serie de factores asociados a una mayor progresión hemodinámica de la estenosis valvular aórtica, si bien éstos no están tan bien establecidos como los que se asocian a la presencia de enfermedad valvular calcificada (10). Estos factores pueden ser divididos en aquellos relacionados con la válvula y en aquellos relacionados con el paciente. Dentro de los relacionados con la válvula se encuentran la existencia de un mayor grado de calcificación valvular aórtica (evaluada con ecocardiografía) (50, 51), el área valvular aórtica inicial (49, 52, 53) y la presencia de una válvula aórtica bicúspide. En cuanto a los relacionados con el paciente destacan la edad avanzada (46, 54, 55), el género masculino (53), la existencia de enfermedad arterial coronaria (54, 56), hipercolesterolemia (49, 56), diabetes mellitus (57), síndrome metabólico (58), niveles elevados de creatinina (49, 53), insuficiencia renal crónica (52, 59), niveles elevados de calcio en sangre (49), tomar suplementos de calcio (60), el tabaquismo (49, 61), un mayor índice de masa corporal (61) y el índice de masa ventricular izquierda (53). La mayoría de estos factores proceden de estudios basados en análisis retrospectivos, existiendo muchas discrepancias entre los diferentes estudios (10).

#### **1.6.3. Muerte súbita: incidencia y factores de riesgo**

La muerte cardíaca súbita es una causa frecuente de muerte en pacientes con estenosis aórtica sintomática, siendo mucho menos frecuente en los pacientes verdaderamente asintomáticos, incluso en la estenosis aórtica muy severa (1).

Sin embargo, existe cierta controversia sobre cuál es la incidencia de ésta en los pacientes con estenosis aórtica grave asintomática. Si bien, tal y como recoge Bhattacharyya et al (62) en una revisión publicada en 2012 sobre la estratificación del riesgo en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática, la mayoría de los estudios recientes estiman dicho riesgo en menor al 1,1% al año (35, 36, 38, 63, 64), algunos estudios estiman un riesgo superior que oscila entre el 2,3 - 3,1% (65, 66) y el 13,3% al año (42). La cifra más conservadora, no obstante, podría ser debida a una mayor vigilancia clínica, en la que los pacientes se siguen meticulosamente con ecocardiografías seriadas, y podría no ser representativa del riesgo anual real de muerte súbita en este grupo de pacientes. En cuanto al estudio que estima el riesgo en 13,3% al año, es preciso señalar que se trata de un estudio de diseño retrospectivo que no permite saber cuántos de los pacientes desarrollaron síntomas previos a la muerte pero no se sometieron a cirugía de reemplazo valvular aórtico, lo que confundiría los resultados del estudio (62).

En cuanto a los factores de riesgo de muerte súbita en este perfil de pacientes, los factores clínicos son pobres predictores de muerte súbita. En la actualidad los mayores factores predictores parecen ser los factores ecocardiográficos, los derivados de la prueba de esfuerzo y los marcadores bioquímicos (62).

#### 1.7. MANEJO DEL PACIENTE CON ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE ASINTOMÁTICA

Los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica de moderada a grave tienen un pronóstico comparable al de la población general de edad y género similares. Sin embargo, el inicio de los síntomas en un paciente con estenosis aórtica previamente asintomático, ensombrece el pronóstico. Tan pronto como éstos aparecen, la mortalidad aumenta de manera importante, incluso en un plazo de meses desde el inicio de los mismos (67). Es por esto, que los pacientes con estenosis aórtica grave sintomática se benefician del reemplazo valvular aórtico quirúrgico o percutáneo. Si bien, el manejo de los pacientes con estenosis aórtica grave asintomática sigue planteando controversias y un reto para el clínico.

Debido al amplio uso del ecocardiograma, se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes que acuden a consulta con estenosis aórtica grave están todavía asintomáticos (68). En conjunto, el pronóstico de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave es excelente, habiéndose demostrado que en general, una actitud expectante es segura en estos pacientes (35). Esta estrategia implica la realización de un seguimiento clínico y de pruebas complementarias de manera periódica, derivando al paciente de inmediato a cirugía tras la aparición de los síntomas (38). Sin embargo, algunos pacientes con estenosis aórtica grave asintomática pueden beneficiarse de la cirugía electiva precoz (1, 16, 69).

#### **1.7.1. Argumentos a favor y en contra de una cirugía electiva precoz en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática**

Algunos de los argumentos habitualmente utilizados a favor de una intervención precoz en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática son los avances tecnológicos en las prótesis valvulares aórticas y el descenso en la mortalidad quirúrgica del reemplazo valvular aórtico. En 2010 Malaisrie et al. (70) analizaron los resultados perioperatorios de la cirugía de reemplazo valvular aórtico de la base de datos de la Sociedad de Cirujanos Torácicos de Estados Unidos, observando una mortalidad a los treinta días del 0% y una mortalidad intrahospitalaria del 0,5%, a diferencia de los datos previos más recientes que mostraban una mortalidad hospitalaria del 2,6% en 2006. Otros de los argumentos habitualmente presentes en beneficio de una intervención precoz son la posible presencia de síntomas latentes y el riesgo de la notificación tardía de los síntomas por parte del paciente (71). No es raro que los pacientes infravaloren los síntomas debido a su inicio progresivo, y que en ocasiones, la ausencia de síntomas sea consecuencia de la autolimitación de la actividad física diaria. De hecho, aproximadamente un tercio de los pacientes con estenosis aórtica grave que niegan la presencia de síntomas, desarrollan síntomas cuando se someten a una prueba de esfuerzo (66, 72). Otra de las consideraciones habitualmente presentes a favor de una cirugía electiva precoz es el mayor riesgo quirúrgico para los pacientes más sintomáticos. Se ha observado que los pacientes con síntomas severos tienen una mortalidad operatoria significativamente mayor que aquellos que no tienen

síntomas o sólo tienen síntomas leves. Según la base de datos de cirugía cardíaca de 1997, de la Sociedad de Cirujanos Torácicos de Estados Unidos (citado en Baumgartner, 2005), los pacientes en clase funcional I o II de la New York Heart Association (NYHA) tenían una mortalidad operatoria de menos del 2% en comparación con el 3,7% y el 7,0% de los pacientes en clase funcional III y IV de la NYHA, respectivamente. Además, la sustitución valvular urgente o de emergencia conlleva un riesgo significativamente más alto que la cirugía electiva. Otras de las cuestiones tenidas en cuenta son el riesgo de muerte en la lista de espera para la cirugía (67) y el riesgo de muerte súbita. Esta última probablemente sea una de las mayores preocupaciones cuando un paciente con estenosis aórtica grave es manejado con una actitud expectante; si bien, como ya se ha comentado, este riesgo es bajo en los pacientes asintomáticos (35, 36, 38, 63, 64). También se debe considerar el hecho de que la muerte súbita incluso se ha descrito después de reemplazos valvulares exitosos y, por tanto, este riesgo puede al parecer, no ser completamente eliminado mediante el tratamiento quirúrgico. Finalmente, otro de los argumentos a favor de una intervención precoz es el riesgo del daño miocárdico irreversible (38). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con la insuficiencia valvular aórtica, los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave que desarrollan disfunción sistólica ventricular izquierda son extremadamente infrecuentes (73).

También existen argumentos en contra de realizar una cirugía precoz en todos los pacientes con estenosis aórtica grave asintomática. Por un lado, uno de los principales argumentos es el riesgo inmediato quirúrgico que, aunque sea pequeño, siempre debe ser sopesado frente a los potenciales beneficios (68). Pese a que la mortalidad operatoria ideal del recambio valvular aórtico aislado puede estar en el rango de 2-3%, en las series actuales dicha mortalidad es del 3 - 5% en pacientes menores de 70 años y del 5 - 15% en los pacientes de edad más avanzada o con comorbilidad importante (2, 74, 75). Además del riesgo operatorio, también deben ser tenidas en cuenta la morbilidad y mortalidad a largo plazo relacionadas con las complicaciones relativas a la prótesis, tales como el tromboembolismo, la hemorragia, la endocarditis, la trombosis valvular, la regurgitación paravalvular y la insuficiencia valvular. Asimismo, la posible necesidad de una reintervención

quirúrgica (76) es otro de los aspectos que también debe ser tenido en consideración.

Por todo ello, la cirugía electiva precoz no puede ser recomendada en todos los pacientes con estenosis aórtica grave asintomática, siendo necesaria la identificación de predictores de pacientes de alto riesgo (38), que son los que se beneficiarían de una cirugía valvular precoz.

### **1.7.2. ¿Qué dicen las guías de práctica clínica acerca de las indicaciones de cirugía de reemplazo valvular en pacientes con estenosis valvular aórtica moderada-grave?**

Si atendemos a las guías de práctica clínica sobre valvulopatías elaboradas por la Sociedad Europea de Cardiología (1) (ESC) y por la Sociedad Americana de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC) (16), podemos observar que existe cierta controversia en las recomendaciones sobre el manejo de los pacientes con estenosis aórtica grave asintomática.

Las indicaciones de cirugía de reemplazo valvular aórtico sugeridas por la ESC (1), no coinciden completamente con las recomendaciones que respalda la AHA/ACC (16), siendo llamativo que, en ocasiones, lo que una sociedad establece como indicación de cirugía, no aparece contemplado en las recomendaciones elaboradas por la otra, y viceversa. En otras ocasiones lo que ocurre es que aunque ambas sociedades recomienden una misma opción terapéutica, el nivel de evidencia y el grado de recomendación con el que lo hacen es diferente en ambas (1, 16).

Asimismo, otro aspecto a destacar es el hecho de que incluso las recomendaciones con mayor evidencia en la actualidad están basadas principalmente en consenso de opinión de expertos, pequeños estudios, estudios retrospectivos y registros. A continuación se exponen las indicaciones de cirugía de reemplazo valvular aórtico en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica,

propuestas por cada una de las sociedades (con el grado de recomendación y el nivel de evidencia disponible), ilustrándose la controversia y falta de consenso existente en cuanto a las indicaciones de cirugía de reemplazo valvular en la estenosis aórtica grave asintomática. Con la intención de darle un enfoque práctico, dichas recomendaciones se han agrupado en: 1) relativas a pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave; 2) relativas a pacientes con estenosis aórtica grave que tienen en cuenta los hallazgos obtenidos en la prueba de esfuerzo; 3) las que se apoyan en hallazgos obtenidos en pruebas complementarias diferentes a la ergometría; y 4) las que tienen lugar en pacientes con estenosis aórtica moderada.

En relación a los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave, ambas guías internacionales de práctica clínica establecen que el reemplazo valvular aórtico está indicado en las siguientes situaciones:

- Pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria, cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula.
- Pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 50%) no debida a otra causa.

En ambas situaciones la AHA/ACC establece la indicación con un grado de recomendación clase I y un nivel de evidencia B, y la ESC lo hace con un grado de recomendación clase I y un nivel de evidencia C.

En cuanto a las indicaciones de reemplazo valvular en pacientes con estenosis aórtica grave que tienen en cuenta los hallazgos obtenidos en la prueba de esfuerzo, el reemplazo valvular:

- Está indicado en pacientes considerados inicialmente asintomáticos con una prueba de esfuerzo anormal que muestre síntomas con el esfuerzo claramente relacionados con la estenosis aórtica (AHH/ACA, grado de recomendación clase I, nivel de evidencia B; ESC, grado de recomendación clase I, nivel de evidencia C).
- Debería ser considerado en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y prueba de esfuerzo anormal que muestre un descenso de la presión por debajo del valor basal (AHH/ACA, grado de recomendación

clase IIa, nivel de evidencia B; ESC, grado de recomendación clase IIa, nivel de evidencia C).

- Debería ser considerado en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y prueba de esfuerzo anormal que muestre descenso en la tolerancia al ejercicio (AHA/ACC, grado de recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).

En lo relativo a las recomendaciones de reemplazo valvular aórtico que se apoyan en hallazgos obtenidos en pruebas complementarias diferentes a la ergometría, ambas guías establecen que el reemplazo valvular debería ser considerado en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica con fracción de eyección normal y ninguna de las anomalías de la prueba de esfuerzo mencionadas previamente, si el riesgo quirúrgico es bajo, y está presente uno o más de los siguientes hallazgos:

- Estenosis aórtica muy severa definida por una  $V_{\max Ao} > 5,5$  m/s (ESC, grado de recomendación clase IIa, nivel de evidencia B) o  $> 5,0$  m/s (AHA/ACC, grado de recomendación clase IIa, nivel de evidencia C).
- Calcificación valvular severa y una tasa de progresión de la  $V_{\max Ao} \geq 0,3$  m/s por año (ESC, grado de recomendación clase IIa, nivel de evidencia C). En este mismo sentido, la AHA/ACC establece que el reemplazo valvular aórtico puede ser considerado en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave con rápida progresión de la enfermedad y bajo riesgo quirúrgico (grado de recomendación clase IIb, nivel de evidencia C).

Continuando con las recomendaciones de reemplazo valvular aórtico que se apoyan en hallazgos obtenidos en pruebas complementarias diferentes a la ergometría, la Sociedad Europea de Cardiología establece que el reemplazo valvular puede ser considerado en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave con fracción de eyección normal y ninguna de las anomalías de la prueba de esfuerzo mencionadas previamente, si el riesgo quirúrgico es bajo, y está presente uno o más de los siguientes hallazgos:

- Niveles de péptido natriurético notablemente elevados confirmados mediante medidas repetidas sin otra explicación (ESC, grado de recomendación clase IIb, nivel de evidencia C).
- Incremento del  $\Delta P_{\text{med}}$  con el ejercicio  $> 20$  mmHg (ESC, grado de recomendación clase IIb, nivel de evidencia C).
- Hipertrofia ventricular izquierda excesiva en ausencia de hipertensión (ESC, grado de recomendación clase IIb, nivel de evidencia C).

Finalmente, en cuanto a los pacientes con estenosis aórtica moderada, ambas guías de práctica clínica establecen que el reemplazo valvular aórtico debería ser considerado en todos aquellos pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria, cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula, y lo hacen con un grado de recomendación clase IIa y un nivel de evidencia C.

### 1.7.3. Estimación del riesgo en la estenosis aórtica grave asintomática

En cuanto a la estimación del riesgo en la estenosis aórtica grave asintomática, existen parámetros que permiten predecir el desarrollo de síntomas:

- Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda definidos por Romhilt y Estes (36).
- Área valvular aórtica evaluada mediante ecocardiografía (36).
- Desarrollo de síntomas limitantes durante la prueba de esfuerzo (fundamentalmente presíncope) (72).
- Biomarcadores cardíacos: NT-proBNP (71, 77).
- Valor de impedancia valvuloarterial  $\geq 4,7$  mmHg  $\cdot$  m<sup>2</sup>/ml predice síncope (78).

Aunque estos datos permiten estimar el riesgo de desarrollo de síntomas, no existen parámetros ecocardiográficos que permitan estimar el momento de aparición de los síntomas (79).

También existen otros parámetros que actúan como predictores de un pronóstico adverso en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática. Éstos pueden ser clasificados en aquellos relativos a la evaluación valvular, los relativos a la evaluación del ventrículo izquierdo y aurícula izquierda, los referentes a la prueba de esfuerzo y los relacionados con los biomarcadores. Los diversos factores de riesgo y los puntos de corte correspondientes se observan en la tabla 2.

- Parámetros correspondientes a la evaluación valvular:
  - *Velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica.* Pellika et al. (36) en 2005 observaron que en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave ( $V_{\max Ao} \geq 4,0$  m/s), aquellos con  $V_{\max Ao} \geq 4,5$  m/s tenían no sólo una mayor probabilidad de desarrollar síntomas, sino también una mayor probabilidad de cirugía valvular aórtica o muerte cardíaca, siendo el riesgo relativo 1,48 (intervalo de confianza al 95% (IC95%): 1,20 - 1,81;  $p = 0,0002$ ). En 2010, Lancellotti et al. (64) realizaron un estudio con pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave (AVA  $\leq 0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) y fracción de eyección conservada (FEVI  $\geq 55\%$ ), en el que observaron que una  $V_{\max Ao} \geq 4,4$  m/s se asociaba a un peor pronóstico en cuanto al desarrollo de síntomas, reemplazo valvular aórtico o muerte (*hazard ratio* (HR) 1,6; IC95%: 1,01 - 2,5;  $p = 0,04$ ).
  - *Área valvular aórtica.* Amato et al. (66) en 2001 objetivaron en una cohorte de pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave (AVA  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>), que la supervivencia libre de eventos (muerte o desarrollo de síntomas) era menor en aquellos con AVA  $< 0,7$  cm<sup>2</sup> que en aquellos con un AVA  $\geq 0,7$  cm<sup>2</sup>, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En este mismo sentido, Lancellotti et al. (65) en 2005 observaron en un grupo de pacientes con estenosis aórtica grave asintomática, que la existencia de un AVA  $< 0,75$  cm<sup>2</sup> era un predictor independiente de eventos cardíacos (desarrollo de síntomas atribuibles a la estenosis aórtica, reemplazo valvular aórtico o muerte cardíaca).

- *Tasa de progresión anual de la velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica.* En el año 2000, Rosenhek et al. (35) observaron que, en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave ( $V_{\max Ao} \geq 4,0$  m/s), la tasa de progresión anual de la  $V_{\max Ao}$  fue significativamente mayor en aquellos que desarrollaron eventos cardíacos, considerando tales muerte o reemplazo valvular aórtico debido al desarrollo de síntomas ( $0,45 \pm 0,38$  m/s al año), que en aquellos que no desarrollaron eventos ( $0,14 \pm 0,18$  m/s al año), siendo esas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). El 79% de los pacientes reclutados con calcificación valvular aórtica moderada o grave (evaluada mediante ecocardiografía) que tuvieron un incremento en la  $V_{\max Ao} \geq 0,3$  m/s al año, murieron o fueron sometidos a cirugía de reemplazo valvular en el plazo de dos años desde el observado incremento.
- *Grado de calcificación valvular aórtica.* Rosenhek et al. (35) observaron que la extensión de la calcificación valvular aórtica, evaluada con ecocardiografía, era un gran predictor de eventos cardíacos. La supervivencia libre de eventos de los sujetos sin calcificación valvular o con calcificación leve (pequeños puntos aislados) fue del  $92 \pm 5\%$  al año,  $84 \pm 8\%$  a los dos años, y  $75 \pm 9\%$  a los cuatro años, comparado con el  $60 \pm 6\%$ ,  $47 \pm 6\%$  y  $20 \pm 5\%$ , respectivamente, de los pacientes con calcificación moderada (múltiples puntos de mayor tamaño) o severa (engrosamiento intenso y calcificación de las cúspides), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).
- *Impedancia valvuloarterial.* La disminución de la distensibilidad arterial es un hallazgo frecuente en pacientes con estenosis aórtica calcificada, que contribuye de manera independiente a un aumento de la postcarga. En 2005, el grupo de trabajo de Briand et al. (80) propusieron un nuevo concepto para estimar la postcarga ventricular izquierda en pacientes con estenosis aórtica, denominado impedancia valvuloarterial ( $Z_{VA}$ ). Se trata de un parámetro superior a los parámetros estándares de severidad de la estenosis aórtica en la estimación de la carga hemodinámica global ventricular izquierda y en la predicción de disfunción ventricular izquierda. La  $Z_{VA}$  se calcula de acuerdo a la fórmula que aparece en la figura 1.

$$Z_{VA} = \frac{(PAS + \Delta P_{med})}{IVS}$$

**Figura 1.** Impedancia valvuloarterial.

IVS: índice volumen sistólico (ml/m<sup>2</sup>); PAS: presión arterial sistólica (mmHg); Z<sub>VA</sub>: impedancia valvuloarterial (mmHg · m<sup>2</sup>/ml); ΔP<sub>med</sub>: gradiente medio de presión transvalvular aórtico (mmHg).

Lancellotti et al. (64) observaron que en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave, una Z<sub>VA</sub> ≥ 4,9 mmHg · m<sup>2</sup>/ml identifica a pacientes con un peor pronóstico. En un estudio similar realizado por Zito et al. (81) en 2011 con pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave (AVAi < observaron que un valor de corte de Z<sub>VA</sub> ≥ 4,7 mmHg · m<sup>2</sup>/ml (sensibilidad 100%, especificidad 91%) fue identificado como el mejor punto de corte que se asociaba al desarrollo de eventos (desarrollo de síntomas, reemplazo valvular aórtico o muerte).

- Parámetros relacionados con la evaluación ventricular izquierda y con la aurícula izquierda:
  - *Disfunción sistólica ventricular izquierda.* La evaluación de la función ventricular izquierda es un componente clave en la evaluación de pacientes con estenosis aórtica (82). Pellikka et al. (41) observaron que los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave con FEVI < 50% tenían un mayor riesgo relativo de eventos cardíacos (reemplazo valvular por desarrollo de síntomas y muerte cardíaca) que aquellos con FEVI ≥ 50%.
  - *Análisis de la deformación o strain longitudinal miocárdica ventricular izquierda.* La deformación longitudinal, que se rige fundamentalmente por el subendocardio (83), valora cuantitativamente la contractilidad segmentaria ventricular izquierda. Lancellotti et al. (64) en 2010, observaron que en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y fracción de eyección conservada, una deformación longitudinal

global  $\leq -15,9\%$  se asociaba a un peor pronóstico en cuanto al desarrollo de síntomas, reemplazo valvular aórtico o muerte.

- *Masa ventricular izquierda*. Cioffi et al. (63) observaron, en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave, que una masa ventricular izquierda inapropiadamente alta (definida como el valor medido de masa ventricular izquierda que excedía el 10% del valor esperado según la altura, el género y el volumen sistólico), era un predictor independiente de desarrollo de eventos cardiovasculares adversos (mortalidad por todas las causas, reemplazo valvular aórtico, ingreso hospitalario por infarto no fatal y/o insuficiencia cardíaca congestiva).
- *Área auricular izquierda indexada*. Lancellotti et al. (64) observaron que en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y fracción de eyección conservada, un área auricular izquierda indexada  $\geq 12,2$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> se asociaba a un peor pronóstico en cuanto al desarrollo de síntomas, reemplazo valvular aórtico o muerte.

▪ Parámetros relacionados con la prueba de esfuerzo:

- *Prueba de esfuerzo*. En cuanto a la utilidad de dicha prueba en la predicción de un pronóstico adverso en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave, destaca el meta-análisis publicado por Rafique et al. (84) en 2008. En dicho meta-análisis, se utilizaron como criterios para que la prueba de esfuerzo fuera considerada anormal los siguientes: 1) desarrollo de síntomas durante la prueba tales como disnea, angina, síncope o presíncope; 2) descenso de la presión arterial o un aumento de la presión arterial sistólica  $< 20$  mmHg durante el esfuerzo; 3) tolerancia al ejercicio  $< 80\%$  de los valores normales; y 4) descenso del segmento ST durante el ejercicio  $\geq 2$  mm (de morfología horizontal o descendente respecto a la línea de base, no atribuible a otras causas). Tras el análisis, los autores observaron que, en los pacientes en los que la prueba de esfuerzo fue normal no hubo ninguna muerte súbita al año de seguimiento, mientras que el 5% de los pacientes en los que la prueba de esfuerzo fue anormal tuvieron muerte cardíaca súbita durante el mismo período de seguimiento.

- *Incremento del gradiente medio de presión transvalvular aórtico  $\geq 18-20$  mmHg durante el ejercicio.* Lancellotti et al. (65) realizaron un estudio con pacientes con estenosis aórtica grave asintomática en el que observaron que un incremento en el  $\Delta P_{med} \geq 18$  mmHg durante el ejercicio era un predictor independiente de eventos cardíacos (desarrollo de síntomas atribuibles a la estenosis aórtica, reemplazo valvular aórtico o muerte cardíaca). En ese mismo sentido, Maréchaux et al. (85) en 2010 desarrollaron un estudio con pacientes asintomáticos con estenosis aórtica al menos moderada ( $AVA < 1,5$   $cm^2$  y  $AVA_i < 0,9$   $cm^2/m^2$ ) y fracción de eyección preservada, en el que observaron que incrementos en el  $\Delta P_{med} > 20$  mmHg inducidos con el ejercicio se asociaban de manera independiente a eventos cardíacos tales como reemplazo valvular aórtico debido a la presencia de síntomas, y muerte cardíaca.
- **Parámetros relativos a los biomarcadores:**
  - *Péptidos natriuréticos.* Son varios los estudios que han analizado el valor pronóstico de los péptidos natriuréticos en pacientes con estenosis aórtica moderada-grave asintomática, observando que niveles de BNP  $\geq 130$  pg/ml (71) o niveles de NT-proBNP  $> 80$  pmol/l (71) ó  $> 515$  pg/ml (86) son un factor independiente de un pronóstico adverso. Monin et al. (87) en 2009, observaron que, en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave, el género femenino, la  $V_{max Ao}$  y el BNP se asociaban de manera independiente a un pronóstico adverso (muerte o cirugía de reemplazo valvular por presencia de síntomas o ergometría anormal) a los 24 meses de seguimiento. A pesar de la evidencia científica disponible sobre el interés pronóstico de este biomarcador en la evolución de los pacientes con estenosis aórtica (86-88), existen autores que consideran que este parámetro tiene que ser utilizado con precaución, al menos como criterio único, en la toma de decisiones de pacientes con estenosis aórtica, principalmente en la población anciana (26).

**Tabla 2.** Factores de riesgo de un pronóstico adverso en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática y valores de alto riesgo correspondientes.

Factor de riesgo	Valor de alto riesgo	Referencia
<b>Evaluación valvular</b>		
$V_{\max \text{ Ao}}$	$\geq 4,5 \text{ m/s}$	Pelikka et al. (36)
	$\geq 4,4 \text{ m/s}$	Lancellotti et al. (65)
AVA	$< 0,7 \text{ cm}^2$	Amato et al. (66)
	$< 0,75 \text{ cm}^2$	Lancellotti et al. (64)
Tasa de progresión de la $V_{\max \text{ Ao}}$	$\geq 0,3 \text{ m/s al año}^*$	Rosenhek et al. (35)
Calcificación valvular aórtica evaluada mediante ecocardiografía	Moderada (múltiples puntos de mayor tamaño) o severa (engrosamiento intenso y calcificación de las cúspides)	Rosenhek et al. (35)
$Z_{\text{VA}}$	$\geq 4,9 \text{ mmHg} \cdot \text{m}^2/\text{ml}$	Lancellotti et al. (64)
	$\geq 4,7 \text{ mmHg} \cdot \text{m}^2/\text{ml}$	Zito et al. (81)
<b>Evaluación ventricular y auricular izquierda</b>		
Disfunción ventricular izquierda	FEVI $< 50\%$	Pelikka et al. (41)
<i>Strain</i> longitudinal miocárdica	$\leq -15,9\%$	Lancellotti et al. (64)
Masa ventricular izquierda	$> 110\%$ del valor esperado según altura, género y volumen sistólico	Cioffi et al. (63)
Área auricular izquierda indexada	$\geq 12,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$	Lancellotti et al. (64)

**Continuación tabla 2.** Factores de riesgo de un pronóstico adverso en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática y valores de alto riesgo correspondientes.

Factor de riesgo	Valor de alto riesgo	Referencia
<b>Prueba de esfuerzo</b>		
Prueba de esfuerzo	Síntomas con el esfuerzo; descenso de la PA o un aumento < 20 mmHg; tolerancia al ejercicio < 80% de los niveles normales; descenso del segmento ST durante el ejercicio $\geq 2$ mm	Rafique et al. (84)
Incremento del $\Delta P_{med}$ durante el ejercicio	$\geq 18$ mmHg	Lancellotti et al. (65)
	$\geq 20$ mmHg	Maréchaux et al. (85)
<b>Biomarcadores</b>		
Péptidos natriuréticos	NT-proBNP basal $\geq 80$ pmol/l, y BNP basal $\geq 130$ pg/ml	Bergler-Klein et al. (71)
	NT-proBNP basal > 515 pg/ml	Farré et al. (86)

\*en pacientes con calcificación valvular aórtica moderada-severa.

AVA: área valvular aórtica; BNP: péptido natriurético tipo B; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; NT-proBNP: fragmento terminal del péptido natriurético tipo B; PA: presión arterial;  $V_{max Ao}$ : velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica;  $Z_{VA}$ : impedancia valvuloarterial;  $\Delta P_{med}$ : gradiente medio de presión transvalvular aórtico.

Existen otros factores que han demostrado tener interés pronóstico en pacientes con estenosis aórtica sintomáticos y/o con amplio rango de severidad, pero de los que no existe información pronóstica en pacientes con estenosis aórtica moderada-grave exclusivamente asintomáticos. Tal es el caso del índice de comorbilidad de Charlson, y de diversos criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y/o sobrecarga ventricular izquierda.

- *Índice de comorbilidad de Charlson.* El índice de comorbilidad de Charlson (ICC) se trata de una escala que permite predecir la mortalidad de los pacientes a un año, en estudios longitudinales, en función de las patologías crónicas asociadas (89) (ANEXO I). Iung et al. (90) demostraron la fuerte capacidad pronóstica a un año de este índice en pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave. Recientemente, Kearney et al. (91) analizaron el valor pronóstico del ICC ajustado a la edad (92) en pacientes con estenosis aórtica grave, en su gran mayoría sintomáticos, observando que este índice era un predictor independiente de mortalidad por todas las causas durante un seguimiento a largo plazo (18 años). Como se puede observar, en los últimos años han sido varios los estudios que han demostrado la capacidad pronóstica de este índice en pacientes con estenosis aórtica grave, en su gran mayoría sintomáticos. Sin embargo, no hay estudios que lo hayan evaluado en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave.
- *Criterios electrocardiográficos de hipertrofia y/o sobrecarga ventricular izquierda.* Shah et al. (93) observaron que en pacientes con estenosis aórtica leve a grave, la existencia de un patrón electrocardiográfico de sobrecarga ventricular izquierda, es un predictor independiente de reemplazo valvular aórtico o muerte cardiovascular. En pacientes asintomáticos con estenosis aórtica leve y moderada, Greve et al. (121) objetivaron que la presencia de criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, era un factor pronóstico de eventos adversos. En pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave, la presencia de los criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda definidos por Romhilt y Estenosis permiten predecir el desarrollo de síntomas (36).

#### 1.7.4. Tratamiento y seguimiento de los pacientes con estenosis aórtica

El principio más importante del tratamiento de los adultos con estenosis aórtica es la adecuada información al paciente respecto a la evolución de la enfermedad, y sus signos y síntomas habituales.

El seguimiento y la reevaluación del paciente es un aspecto fundamental para un adecuado manejo del mismo. Así pues, en el caso de la estenosis aórtica grave asintomática, existe consenso a nivel internacional respecto a la necesidad de un seguimiento clínico estrecho. Tanto la AHA/ACC como la ESC, recomiendan un seguimiento clínico estrecho (de 6 a 12 meses), y si no hay evidencia ecocardiográfica de progresión rápida en dos evaluaciones separadas por seis meses, continuar con seguimiento clínico con ecocardiograma anual. En la estenosis aórtica moderada se recomienda seguimiento cada uno o dos años, y cada tres a cinco años en el caso de la estenosis aórtica leve (15, 74).

#### 1.8. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente en nuestro medio, siendo en adultos, la etiología calcificada la hoy en día predominante. La ecocardiografía Doppler es, en la actualidad, la técnica de elección para evaluar la severidad de la estenosis aórtica (13). Sin embargo, dicha evaluación puede suponer un reto técnico en pacientes con limitada ventana ecocardiográfica, de ahí el interés por determinar otros parámetros que se relacionen de forma adecuada con la severidad de la estenosis.

Dada la necesidad de métodos complementarios para evaluar el grado de severidad de la estenosis, en los últimos años han ido emergiendo diversos estudios que han tenido por objetivo relacionar el grado de severidad de la estenosis evaluado con ecocardiografía, con otro tipo de técnicas y medidas, como los péptidos natriuréticos y la calcificación valvular aórtica. Han sido muchos los estudios que han analizado la relación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP con la severidad de la estenosis aórtica en pacientes sintomáticos y asintomáticos,

con un amplio rango de severidad de la estenosis. Sin embargo, la relación con el grado de severidad en pacientes con estenosis aórtica moderada-grave exclusivamente asintomáticos es menos conocida. En cuanto a la calcificación valvular aórtica, se trata del mecanismo intrínseco de rigidez y obstrucción valvular de la estenosis aórtica calcificada. En los últimos años, son varios los estudios que han mostrado una fuerte relación entre la extensión de la calcificación y la severidad de la estenosis (tratándose en su mayoría de estudios realizados en pacientes con un amplio rango de severidad), mientras que otros investigadores han observado que la relación es débil, o no han encontrado resultados concluyentes. Por ende, dada la incertidumbre existente al respecto, sería interesante analizar el grado de relación existente entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y el nivel de calcificación valvular aórtica en pacientes con estenosis aórtica de grado moderado y severo, exclusivamente asintomáticos, evaluando asimismo si existe un punto de corte que permita diferenciar con precisión entre estenosis aórtica moderada y grave.

En relación al pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica grave, éste es excelente mientras los pacientes permanecen asintomáticos. Sin embargo, empeora de forma significativa una vez que los síntomas aparecen, siendo entonces necesario proceder, sin demora, al reemplazo valvular aórtico. Como no siempre es posible una rápida asistencia al paciente que desarrolla síntomas, y la sustitución valvular precoz en pacientes asintomáticos no seleccionados lleva asociado el riesgo inherente a toda cirugía cardíaca y el riesgo de complicaciones relativas a la prótesis, predecir qué pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave tienen un mayor riesgo de evolución adversa, es objeto permanente de investigación. A lo largo de los últimos años, han sido varios los estudios que han evaluado la historia natural y han propuesto diversos factores pronósticos en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática. Sin embargo, a pesar de ser un terreno ampliamente analizado, examinando los estudios más detalladamente es fácil observar aspectos o limitaciones que hacen que las conclusiones obtenidas a partir de los mismos no sean del todo aplicables a la población de pacientes con estenosis aórtica calcificada moderada-grave asintomática. Muchos de estos estudios incluyen pacientes con estenosis aórtica de diversa etiología, y en ellos, una proporción considerable de pacientes fue sometida a cirugía de reemplazo

valvular aórtico, pese a estar asintomáticos. Además, varios de los estudios con un mayor número de sujetos reclutados eran de diseño retrospectivo, con las limitaciones que de ello se derivan. Otra de las cuestiones que es importante subrayar tiene que ver con los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, pues aunque se trata de estudios sobre estenosis aórtica grave asintomática, en algunos de los mismos no se excluyó a los pacientes con prueba de esfuerzo positiva, o se incluyeron pacientes con otras valvulopatías asociadas hemodinámicamente significativas.

Todo lo descrito anteriormente justifica la necesidad del presente trabajo, un estudio de diseño prospectivo realizado en una cohorte de pacientes con estenosis aórtica calcificada moderada-grave exclusivamente asintomática, con el fin ofrecer datos sobre su perfil clínico, evaluar la relación existente entre determinados parámetros cardiológicos (NT-proBNP y calcificación valvular aórtica) y el grado de severidad de la estenosis, analizar el pronóstico de estos pacientes en el actual contexto epidemiológico, así como determinar los factores asociados a la aparición de eventos adversos durante un período de seguimiento de 24 meses.



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### 2.1. HIPÓTESIS

1.- Los niveles plasmáticos de NT-proBNP y los niveles de calcificación valvular aórtica son una buena herramienta para evaluar el grado de severidad de la estenosis en pacientes con estenosis aórtica calcificada moderada-grave exclusivamente asintomáticos.

2.- El pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica calcificada asintomática en seguimiento prospectivo es bueno, con una baja incidencia de mortalidad cardíaca, aunque un cierto porcentaje desarrollen síntomas de la enfermedad a los 24 meses de seguimiento.

3.- Es posible que existan parámetros objetivos que se asocien con el pronóstico, en particular con el desarrollo de síntomas, de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica calcificada de grado moderado-severo.

## 2.2. OBJETIVOS

1.- Analizar la relación existente entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y los niveles de calcificación valvular aórtica, y los parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis, en pacientes con estenosis aórtica calcificada moderada-grave asintomática, y evaluar si existe un punto de corte que permita diferenciar con precisión entre estenosis aórtica moderada y grave.

2.- Determinar el pronóstico a 24 meses de seguimiento de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica calcificada moderada-grave.

3.- Evaluar el valor pronóstico de parámetros clínicos, ecocardiográficos, electrocardiográficos, analíticos, y de calcificación valvular aórtica a 24 meses de seguimiento en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica calcificada moderada-grave.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**



## MATERIAL Y MÉTODO

En este apartado se expone la metodología llevada a cabo durante el estudio, a fin de conseguir los objetivos propuestos e intentar explicar las hipótesis establecidas. Seis son los subapartados que dan sentido a la metodología, los cuales se describen con detalle a continuación.

### 3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio prospectivo de cohortes, unicéntrico de base hospitalaria, para identificar la historia natural de la estenosis aórtica calcificada moderada-grave asintomática, y los factores relacionados con un pronóstico adverso.

El presente estudio se dividió en cuatro fases: 1) fase de reclutamiento; 2) fase de entrevista; 3) fase de realización de pruebas complementarias; y 4) fase de seguimiento clínico (Figura 2).



---

**Figura 2.** Diseño de la investigación.

### 3.2. PARTICIPANTES

Se reclutó de manera consecutiva, durante un período de dos años (de septiembre de 2009 a septiembre de 2011), a todos los pacientes valorados mediante ecocardiografía-Doppler en la Unidad de Evaluación no invasiva del Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena, en los que se determinó la presencia de estenosis aórtica calcificada moderada-grave ( $V_{\max Ao} \geq 3,5$  m/s) asintomática, tanto si el diagnóstico se establecía por primera vez (incidente) como si éste era ya conocido. La fecha de incorporación de cada uno de los pacientes al estudio fue la de la evaluación en dicha unidad.

Todos los pacientes que formaron parte del estudio fueron informados de las características de las pruebas complementarias que se iban a realizar, y de los riesgos y beneficios de las mismas. Además, se les explicó que en cualquier momento podían revocar su deseo de participación en el estudio, sin tener que dar ningún tipo de justificación, y sin que ello desencadenase perjuicio alguno para su persona. Tras la explicación, los pacientes cumplieron un consentimiento informado (ANEXO II) que fue firmado por todos los participantes antes de comenzar. En el mismo, aparecía detallado que el estudio se realizaba de acuerdo a la Declaración de Helsinki (1964, revisado en 2001), y que se habían tenido en cuenta todos los aspectos éticos exigidos por el Comité Ético local. Asimismo, se les especificó que en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, la información que facilitasen los pacientes, y la obtenida como consecuencia de las exploraciones complementarias a las que se iban a someter, pasarían a formar parte de un fichero automatizado, con la investigación como única finalidad.

#### 3.2.1. Criterio de inclusión

El requisito establecido para la selección de los participantes fue:

- Presencia de estenosis valvular aórtica con  $V_{\max Ao} \geq 3,5$  m/s.

### 3.2.2. Criterios de exclusión

Se consideraron como criterios de exclusión los siguientes:

- Síntomas atribuibles a la estenosis aórtica;
- Etiología valvular no calcificada;
- Lesiones valvulares adicionales hemodinámicamente significativas (moderadas a severas) (35, 38, 41, 87, 94);
- Antecedentes personales de cirugía de bypass aortocoronaria, valvuloplastia aórtica percutánea con balón y/o cirugía cardíaca previa (36, 41);
- Presencia de cardiopatía isquémica inestable;
- Antecedentes personales de miocardiopatía hipertrófica;
- Ritmo cardíaco diferente al ritmo sinusal (87);
- Incapacidad para el seguimiento (comorbilidad severa, distancia del lugar de residencia al hospital (37, 95)).

### 3.2.3. Selección de la muestra

Durante el periodo de reclutamiento se analizaron 216 sujetos con estenosis aórtica con  $V_{\max Ao} \geq 3,5$  m/s. Tras las valoraciones iniciales, 150 sujetos fueron excluidos por cumplir alguno de los criterios de exclusión:

- Sesenta y un pacientes (41%) por presentar síntomas atribuibles a la estenosis aórtica (angina, presíncope, síncope, disnea e insuficiencia cardíaca);
- Treinta y dos pacientes (21%) por presentar patologías cardíacas incluidas en los criterios de exclusión (etiología de la valvulopatía no calcificada, valvulopatía asociada hemodinámicamente significativa, antecedentes personales de bypass aortocoronario; cardiopatía isquémica inestable, miocardiopatía hipertrófica, fibrilación auricular y flutter auricular);
- Cuarenta y tres pacientes (29%) por presentar síntomas atribuibles a la estenosis aórtica y patologías cardíacas incluidas en los criterios de exclusión;

- Catorce pacientes (9%) por presentar comorbilidad avanzada que comprometía el pronóstico y dificultaba el seguimiento (patologías tumorales, hipertensión pulmonar severa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada, ictus de repetición y problemática social).

Del total de sujetos reclutados, 66 cumplían el criterio de inclusión, y no reunían ningún criterio de exclusión. Tras informar a los participantes sobre las características del estudio, tres expresaron su deseo de no participar en el mismo, por lo que finalmente fueron 63 los sujetos incluidos en la cohorte de estudio (Figura 3).

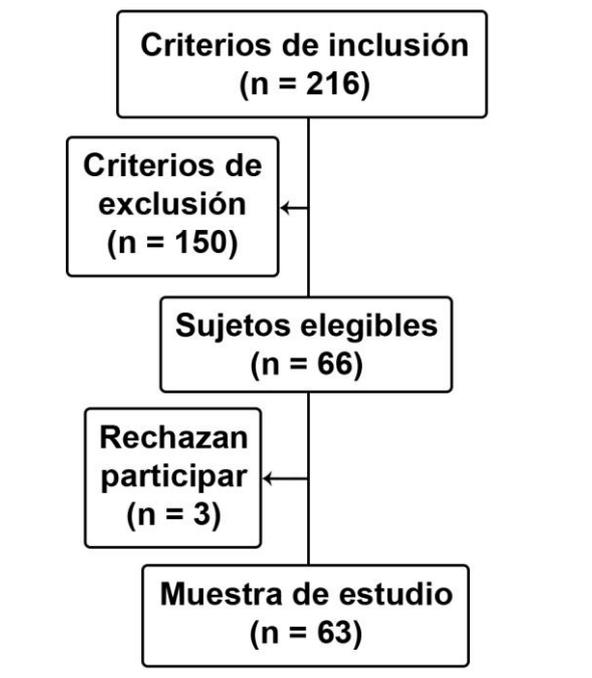


Figura 3. Diagrama de flujo del estudio.

### 3.3. EVENTOS DE INTERÉS

Se consideraron eventos de interés del estudio aquellos directamente relacionados con la estenosis aórtica, como son:

- La indicación, por parte del cardiólogo responsable, de reemplazo valvular aórtico (quirúrgico o percutáneo) por aparición de síntomas durante el seguimiento;
- La muerte cardíaca durante el seguimiento.

La información sobre el acontecimiento o no de los eventos de interés fue obtenida mediante los informes médicos elaborados por el cardiólogo habitual del paciente, informes médicos de ingreso hospitalario y entrevistas telefónicas con el paciente y/o sus familiares, durante el seguimiento.

### 3.4. PROCEDIMIENTO

En primer lugar, se llevó a cabo la fase de reclutamiento, que consistió en recoger la información de todos los pacientes a los que se le hubiera realizado una ecocardiografía en la que se confirmara la existencia de una estenosis aórtica con  $V_{\max Ao} \geq 3,5$  m/s. Mediante la revisión de la historia clínica y/o una anamnesis detallada, se seleccionó a los pacientes que cumplieran el criterio de inclusión y no presentasen ningún criterio de exclusión.

A continuación tuvo lugar la fase de entrevista, en la que se informó a los pacientes seleccionados del propósito y características del estudio, explicando detalladamente en qué consistían las pruebas que se les iban a realizar. Además de la información verbal, se entregó una hoja informativa en la que aparecía redactado el objetivo del estudio (ANEXO III), un documento con el Compromiso del Investigador Principal (ANEXO IV), y el consentimiento informado. Tras ello, se procedió a la recogida de información sobre patologías o circunstancias de los pacientes relevantes para el estudio.

A partir de entonces, comenzó la fase de realización de pruebas complementarias, que consistió en la realización de un electrocardiograma, una extracción sanguínea para la determinación de NT-proBNP y creatinina, y una TCMD para la cuantificación de la calcificación valvular aórtica.

Los investigadores que realizaron cada una de las pruebas desconocían los resultados del resto de las valoraciones. Asimismo, la indicación de cirugía por el desarrollo de síntomas fue llevada a cabo por el cardiólogo habitual responsable del paciente, quien desconocía los hallazgos derivados del estudio.

Finalmente, a cada paciente se le realizó un seguimiento clínico de 24 meses, en el que se valoró el acontecimiento de los eventos de interés.

### 3.5. VARIABLES DE EXPOSICIÓN Y FORMAS DE MEDICIÓN

La información al respecto de las variables de exposición consideradas en el estudio se extrajo a partir de una entrevista con el paciente y de los resultados de las pruebas complementarias realizadas.

#### 3.5.1. Entrevista

Se realizó una entrevista estandarizada, en la que se recogió información sobre datos de filiación del paciente, información demográfica, historia clínica y datos sobre la exploración física que se detallan a continuación:

##### *Datos de filiación*

##### *Información demográfica*

- Edad del paciente.
- Sexo del paciente.

*Historia clínica*

- Antecedentes personales de hipertensión arterial.
- Antecedentes personales de diabetes mellitus, tanto insulino dependiente como no insulino dependiente.
- Antecedentes personales de dislipemia.
- Antecedentes personales de tabaquismo activo.
- Antecedentes personales de cardiopatía isquémica (en caso de que así fuera, se especificó tipo de cardiopatía isquémica).
- Toma de los siguientes fármacos:
  - Inhibidores del enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II).
  - Betabloqueantes.
  - Antagonistas del calcio.
  - Diuréticos.
  - Estatinas.
- Puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson (89).
- Puntuación en el EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation). Se trata de una herramienta validada para predecir eventos cardiovasculares adversos en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca (96). Se ha utilizado el modelo EuroSCORE estándar (ANEXO V), validado en diversos estudios (97, 98), en el que, según los factores de riesgo que estén presentes en un paciente, se corresponde un porcentaje predictivo de mortalidad hospitalaria (96, 99).
- Tiempo de evolución del diagnóstico de estenosis aórtica (meses). Se recogió información sobre el tiempo de evolución desde el primer diagnóstico de estenosis aórtica en cada uno de los pacientes, considerándose cero en aquellos sujetos cuyo diagnóstico de estenosis aórtica no era conocido previamente. Esto fue valorado mediante la anamnesis al paciente, revisión de los estudios ecocardiográficos previos realizados en la Unidad de Evaluación no invasiva del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de

Cartagena (en caso de que los hubiere) u otros estudios ecocardiográficos previos que aportase el paciente.

- Estenosis aórtica incidente o no incidente. Se acuñó el término estenosis aórtica «incidente» para aquellos casos en los que el diagnóstico de estenosis aórtica se realizaba en ese preciso momento o aquellos cuyo diagnóstico era conocido un período de tiempo inferior a seis meses; y el término «no incidente», para aquellos diagnósticos conocidos un plazo igual o superior a seis meses.

#### *Exploración física*

- Peso (kg).
- Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>). El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo como consecuencia de dividir el peso entre el cuadrado de la altura de cada sujeto.
- Superficie corporal (m<sup>2</sup>). La superficie corporal fue calculada aplicando la fórmula que se observa en la figura 4.

---

$$\text{Superficie corporal (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{peso (kg)}^{0,425} \times \text{altura (cm)}^{0,725}$$

---

**Figura 4.** Fórmula para calcular la superficie corporal.

- Frecuencia cardíaca (lpm).
- Presión arterial adecuada (mmHg). Se procedió a la determinación manual de la presión arterial sistólica y diastólica por personal de enfermería experimentado, siguiendo las instrucciones establecidas para ello por la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología (100). En el presente estudio se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio de pared modelo Nova-Presameter® (Riester, Jungingen Germany) (Figura 5). Se consideró presión arterial adecuada aquellas determinaciones en las que la presión arterial sistólica era < 140 mmHg y la presión arterial diastólica < 90 mmHg.



**Figura 5.** Esfigmomanómetro de mercurio de pared modelo Nova-Presameter®.

### 3.5.2. Pruebas complementarias

A continuación se detallan las pruebas complementarias realizadas a los pacientes y el tipo de información extraída a partir de las mismas:

#### *Ecocardiograma*

Todos los pacientes fueron sometidos a un ecocardiograma-Doppler exhaustivo, incluyendo modo-M, ecocardiografía en dos dimensiones, Doppler color, Doppler pulsado y Doppler continuo. Se utilizó Doppler color para la alineación de los flujos. Para la obtención de la velocidad pico y los gradientes transvalvulares aórticos se usó Doppler continuo. Se utilizó el plano ecocardiográfico en el que se registraron las mayores velocidades para calcular los gradientes transvalvulares aórticos (habitualmente el plano apical). La integral

velocidad-tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo se obtuvo mediante Doppler pulsado. Se cuantificó el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo en sístole en el plano paraesternal eje largo mediante ecocardiografía-2D, colocando el volumen de muestra 5- 10 mm proximal al plano de inserción de las sigmoideas aórticas.

El estudio fue realizado por ecocardiografistas experimentados, y las medidas fueron obtenidas en la proyección que permitiera una valoración más precisa, de acuerdo a las recomendaciones oficiales de la Sociedad Americana y la Sociedad Europea de Ecocardiografía (13, 101, 102). Los equipos utilizados para el estudio ecocardiográfico fueron el modelo Acuson Sequoia C512 (Siemens, Mountain View, California - EE.UU.) y el modelo Acuson SC2000 (Siemens, Erlangen, Alemania) (Figura 6). Para la transmisión del ultrasonido se utilizó el transductor Acuson 4V1c (Siemens, Mountain View, California - EE.UU.).



**Figura 6.** Ecocardiógrafos utilizados en el estudio.

A. Ecocardiógrafo modelo Acuson Sequoia C512. B. Ecocardiógrafo modelo Acuson SC2000.

A partir del estudio ecocardiográfico se obtuvieron las siguientes variables:

- Diámetro telediastólico ventricular izquierdo (DTDVI). Se expresó en mm.
- Diámetro telesistólico ventricular izquierdo (DTSVI). Se expresó en mm.
- Grosor del septo interventricular (SIV). Se expresó en mm.
- Grosor de la pared posterior (PP). Se expresó en mm.
- Velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica. Se expresó en m/s.
- Gradiente máximo de presión transvalvular aórtico. Se calculó utilizando la ecuación simplificada de Bernoulli (Figura 7) (103). Se expresó en mmHg.

$$P_1 - P_2 = 4 \times V^2$$

---

**Figura 7.** Ecuación simplificada de Bernoulli.

P<sub>1</sub>: presión en la zona no estenótica (mmHg); P<sub>2</sub>: presión en la zona estenótica (mmHg); V: velocidad sanguínea (m/s).

- Gradiente medio de presión transvalvular aórtico. Se expresó en mmHg.
- Área valvular aórtica. Se calculó de acuerdo a la ecuación de continuidad (Figura 8) (104). Se expresó en cm<sup>2</sup>.

$$AVA = \frac{Area_{TSVI} \times IVT_{TSVI}}{IVT_{VAo}}$$

---

**Figura 8.** Fórmula para el cálculo del área valvular aórtica de acuerdo a la ecuación de continuidad.

Área<sub>TSVI</sub>: área del tracto de salida del ventrículo izquierdo (cm<sup>2</sup>); AVA: área valvular aórtica (cm<sup>2</sup>); IVT<sub>TSVI</sub>: integral velocidad-tiempo a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo (cm); IVT<sub>VAo</sub>: integral velocidad-tiempo a nivel valvular aórtico (cm).

- Área valvular aórtica indexada por superficie corporal. Se calculó dividiendo al AVA de cada paciente por su superficie corporal (Figura 9). Se expresó en cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.

$$AVAi = \frac{AVA}{superficie\ corporal}$$

**Figura 9.** Fórmula para el cálculo del área valvular aórtica indexada.

AVA: área valvular aórtica; AVAi: área valvular aórtica indexada por superficie corporal (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>).

- Índice de masa ventricular izquierda (IMV). Se calculó dividiendo la masa del ventrículo izquierdo, obtenida mediante la fórmula del cubo (102), por la superficie corporal de cada paciente (Figura 10). Se expresó en g/m<sup>2</sup>.

$$IMV = \frac{0,8 \times 1,04 \times \{(DTDVI + PPd + SIVd)^3 - DTDVI^3\} + 0,6}{superficie\ corporal}$$

**Figura 10.** Fórmula para el cálculo del índice de masa ventricular izquierda.

IMV: índice de masa ventricular izquierda (g/m<sup>2</sup>); DTDVI: diámetro telediastólico ventricular izquierdo (cm); PPd: grosor diastólico de la pared posterior (cm); SIVd: grosor diastólico del septo interventricular (cm).

- Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Se calculó atendiendo a los diferentes métodos recomendados por las guías de cuantificación ecocardiográfica (101). Se expresó en porcentaje.
- Índice volumen sistólico ventricular izquierdo (IVS). Se calculó de acuerdo a la fórmula que aparece en la figura 11. Se expresó en ml/m<sup>2</sup>.

$$IVS = \frac{\text{Área}_{TSVI} \times IVT_{TSVI}}{\text{superficie corporal}}$$

**Figura 11.** Índice volumen sistólico ventricular izquierdo.

IVS: índice volumen sistólico ventricular izquierdo; Área<sub>TSVI</sub>: área del tracto de salida del ventrículo izquierdo (cm<sup>2</sup>); IVT<sub>TSVI</sub>: integral velocidad-tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo (cm).

- Impedancia valvuloarterial ( $Z_{VA}$ ). Se calculó de acuerdo a la fórmula descrita por el grupo de trabajo de Briand et al. (75) para estimar la postcarga ventricular izquierda en pacientes con estenosis aórtica (Figura 12). Se expresó en mmHg · m<sup>2</sup>/ml.

$$Z_{VA} = \frac{(PAS + \Delta P_{med})}{IVS}$$

**Figura 12.** Impedancia valvuloarterial.

IVS: índice volumen sistólico (ml/m<sup>2</sup>); PAS: presión arterial sistólica (mmHg);  $Z_{VA}$ : impedancia valvuloarterial (mmHg · m<sup>2</sup>/ml);  $\Delta P_{med}$ : gradiente medio de presión transvalvular aórtico (mmHg).

- Tasa de progresión de la velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica  $\geq 0,3$  m/s al año. Se calculó la tasa de progresión anual de la  $V_{max\ Ao}$  en los pacientes reclutados cuyo diagnóstico de estenosis aórtica fuera no incidente. Para ello se utilizó el valor de  $V_{max\ Ao}$  obtenido en el ecocardiograma de reclutamiento, la información disponible de la base de datos ecocardiográfica hospitalaria y los datos de ecocardiografías previas aportados por los pacientes. En los

pacientes cuyo diagnóstico previo era inferior a un año, la tasa de progresión a 12 meses se calculó proporcionalmente a partir de la  $V_{\max}$   $A_0$  en el momento del diagnóstico y la  $V_{\max}$   $A_0$  existente en el ecocardiograma de reclutamiento.

#### *Electrocardiograma*

Se realizó un electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones, en reposo, en posición de decúbito supino a cada participante, con el electrocardiógrafo portátiles modelo MAC 1200 ST (GE Healthcare, Freiburg, Alemania) (Figura 13). Se valoró la presencia de los criterios diagnósticos de hipertrofia ventricular izquierda, tanto probable como definitiva ( $\geq 4$  puntos), definidos por Romhilt y Estes (105) (ANEXO VI).



**Figura 13.** Electrocardiógrafo.

Electrocardiógrafo portátil modelo MAC 1200 ST.

#### *Analítica sanguínea*

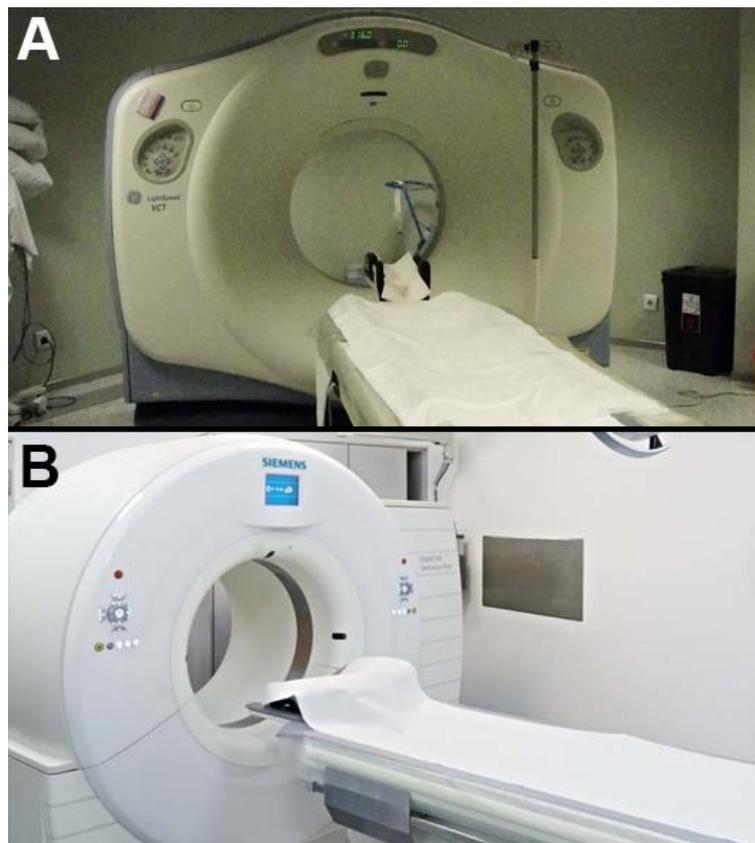
Las muestras de sangre fueron extraídas por personal de enfermería experimentado, mediante venopunción periférica con el paciente en reposo y en posición sentada.

- NT-proBNP. Las muestras sanguíneas para la determinación de las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP, fueron recogidas en tubo con anticoagulante de heparina de litio, centrifugadas durante 30 minutos a 4°C e inmediatamente después fue medido el NT-proBNP con el método de análisis «proBNP assay» (Roche Diagnostics, Alemania) en un analizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Alemania). El reactante está constituido por anticuerpos policlonales que reconocen los epítomos localizados en el extremo N-terminal (1 - 76) del proBNP (1-108). La muestra (20 µl) fue incubada con un anticuerpo biotinilado policlonal específico anti-NT-proBNP y un anticuerpo específico policlonal anti-NT-proBNP marcado con quelato de rutenio para formar un complejo «sándwich». Después de la incubación, la fracción unida se separa con micropartículas recubiertas de estreptavidina y es cuantificada por quimioluminiscencia. La precisión del ensayo fue desde el 1,8% a 800 pmol/l hasta el 2,7% a 20,7 pmol/l, y los límites de detección fueron 0,6 y 4130 pmol/l. La razón de conversión de pmol/l a pg/ml fue  $\times 8,457$ .
- Creatinina plasmática. La creatinina es un producto de desecho formado por la deshidratación espontánea de la creatina corporal. El método utilizado para valorar los niveles de creatinina séricos se basó en la reacción cinética Jaffé amortiguada sin desproteinización (para lo que se emplearon los analizadores Roche/Hitachi cobas c).

#### *Tomografía computarizada multidetector*

La tomografía computarizada multidetector (TCMD) es una herramienta que mediante el empleo de rayos X, utilizando sincronización cardíaca, permite medir con precisión la calcificación valvular aórtica. Se trata de un parámetro adicional para evaluar la severidad de la valvulopatía aórtica. La medición de la calcificación valvular aórtica mediante TCMD es una técnica rápida, sencilla, no invasiva, ampliamente disponible y altamente reproducible (18), que utiliza una dosis mínima de radiación, y para la cual no es necesario el empleo de contraste.

Los dos modelos de TCMD que se utilizaron en el presente estudio para cuantificar el calcio valvular aórtico fueron el modelo LightSpeed VCT (GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin - EE.UU.) y el modelo SOMATOM Definition AS (Siemens Healthcare, Forchheim, Alemania) (Figura 14).



**Figura 14.** Modelos de tomografía computarizada multidetector.

A. LightSpeed VCT. B. SOMATOM Definition AS.

El protocolo seguido para la cuantificación del calcio valvular aórtico fue el siguiente:

- Preparación del paciente. Previo a la realización de la prueba, se explicaba al paciente que no debía moverse, y que la prueba tendría una duración

aproximada de 20 minutos. Asimismo, se explicaba que era precisa una breve apnea (8-10 s) durante la adquisición de las imágenes. Dado que las imágenes adquiridas se circunscribían al corazón, el paciente debía estar desplazado a la derecha, para que así el corazón estuviese en el isocentro del arco. La ubicación, desde la carina al ápex, era controlada por el técnico responsable. La prueba se realizaba con el paciente en decúbito supino, y con monitorización electrocardiográfica. La frecuencia cardíaca recomendable para la adquisición de las imágenes es  $< 70$  lpm, por lo que en algunos casos se administró atenolol intravenoso.

- Adquisición de imágenes. El proceso de la toma de imágenes cardíacas se basó en la detección de las ondas R del ciclo cardíaco, por lo que era indispensable una adecuada señal electrocardiográfica antes de comenzar la exploración. La tomografía fue adquirida en sentido cráneo-caudal. Para la cuantificación del calcio valvular aórtico no era necesaria la administración de ninguna sustancia que actuase como contraste.
- Parámetros de adquisición. El proceso de adquisición se llevó a cabo mediante un escáner cardíaco helicoidal. El campo escaneado fue de 25 cm, en el que se realizaron cortes transversales contiguos con un espesor de corte de 0,625 mm. El kilovoltaje y la intensidad de corriente fue calculada de acuerdo a las características de cada uno de los sujetos.
- Reconstrucción de las imágenes. Se obtuvieron imágenes del corazón en diferentes momentos del ciclo cardíaco. La sincronización con el electrocardiograma permitía eliminar el aspecto borroso causado por el latido cardíaco. El ciclo cardíaco fue dividido en diferentes fases; de forma sistemática se reconstruyeron fases del 0% al 90%, cada 10%.
- Post-procesado. Finalmente tuvo lugar el post-procesado, en el que se procedió a la cuantificación del calcio localizado a nivel de la válvula aórtica. El grado de calcificación se basa en la densidad de la imagen obtenida, y ésta era cuantificada en una estación de trabajo, mediante el uso de un software validado, aplicando el método descrito por Agatston et al. (106), y expresado en unidades arbitrarias.

La valoración de la calcificación se realizó mediante un análisis semicuantitativo basado en la presencia de calcio en la válvula aórtica, tomando como umbral de densidad para su detección 130 unidades Hounsfield, quedando excluido del estudio el calcio localizado en aorta la torácica y en los senos de Valsalva.

Dado que en nuestro estudio se realizó la cuantificación valvular aórtica con dos modelos diferentes de TCMD, se realizó un análisis preliminar comparando los niveles de calcificación valvular aórtica obtenidos con ambos modelos, no observando diferencias estadísticamente significativas.

### 3.5.3. Seguimiento

En la estenosis aórtica grave asintomática existe consenso en cuanto a la necesidad de un seguimiento clínico y ecocardiográfico cada 6 a 12 meses (dependiendo de las características de cada paciente), para valorar el desarrollo de síntomas, cambios en la tolerancia al ejercicio y cambios en los parámetros ecocardiográficos (1, 16, 74).

En el presente estudio, se realizó el seguimiento clínico habitual de cada uno de los pacientes por parte del cardiólogo responsable, consistente en una evaluación clínica y una evaluación ecocardiográfica cada 6 a 12 meses durante un período de 24 meses, prestando especial atención al desarrollo de síntomas.

Se eligió un período de 24 meses, ya que parecía ser el intervalo más corto clínicamente relevante para evaluar la utilidad de determinados factores en la predicción de un pronóstico adverso (87). Durante ese período, algunos pacientes sufrieron más de un evento durante el seguimiento, en cuyo caso se censuró al paciente en el primer evento y solo se contabilizó un acontecimiento de interés.

El personal médico investigador que realizó la selección de los pacientes y que posteriormente evaluó el desarrollo de los eventos de interés fue diferente al

personal médico que realizó el seguimiento clínico de los mismos, evitando así sesgos de información y un seguimiento clínico más exhaustivo, que provocase datos falseados en cuanto a la aparición de eventos de interés. En aquellos casos en los que fue necesario se realizó una revisión de la historia clínica y se contactó con los pacientes o con sus familiares telefónicamente, para determinar si había acontecido alguno de los eventos de interés del estudio.

### 3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la recogida, almacenamiento y el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19.0 (IBM Corp., New York, EEUU) en el entorno de Windows.

Todos los valores se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar para las variables continuas con distribución normal, mediana ( $P_{25} - P_{75}$ ) para las variables continuas con distribución no normal, y como número absoluto y porcentaje para las variables cualitativas. La normalidad de la distribución de las variables se evaluó mediante el test de Kolmogórov-Smirnov.

La comparación de medias de dos grupos de variables continuas que mostraron una distribución normal se realizó mediante la prueba t-Student, mientras que se empleó el test U de Mann-Whitney para las variables continuas con distribución no normal. Se empleó  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher para la comparación de variables cualitativas.

Para analizar la relación entre variables independientes y variables dependientes, se utilizó el análisis de regresión múltiple.

Se analizó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para diversos puntos de corte del nivel de calcio aórtico y NT-proBNP en el diagnóstico de estenosis aórtica grave, y se calculó el área bajo la curva de las diferentes curvas ROC obtenidas.

Para evaluar el valor pronóstico de las diferentes variables analizadas a 24 meses de seguimiento teniendo en cuenta la variable tiempo, se realizaron curvas de supervivencia Kaplan-Meier, comparándose mediante el estadístico log-rank, y regresiones de Cox. Para ello, las variables continuas fueron transformadas en variables dicotómicas, utilizando puntos de corte basados en la evidencia científica, o aquellos con mayor interés pronóstico en nuestra cohorte. Las curvas de supervivencia se construyeron estratificando las variables por encima o por debajo de los puntos de corte seleccionados. Los resultados se expresaron con la *hazard ratio* y el intervalo de confianza del 95%. Para todos los análisis, un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.



## **4. RESULTADOS**



## RESULTADOS

### 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

En nuestra cohorte de 63 sujetos, había 31 (49,2%) mujeres y 32 (50,8%) varones. Las características basales (clínicas, ecocardiográficas, relativas a parámetros electrocardiográficos, analíticos y de calcificación valvular aórtica) de los participantes en el estudio, y su diferenciación según el género se muestran en las tablas 3-5.

#### 4.1.1. Parámetros clínicos basales

En la tabla 3 se pueden observar las características clínicas basales de los pacientes que participaron en el estudio. La edad media de los sujetos incluidos era de  $73,4 \pm 7,0$  años. Cuarenta y cuatro sujetos (69,8%) presentaban antecedentes personales de hipertensión arterial, 21 (33,3%) de diabetes mellitus y 33 (52,4%) de dislipemia. Cuatro (6,3%) sujetos presentan tabaquismo activo y 8 (12,7%) presentaban antecedentes personales de cardiopatía isquémica no incluidos en los criterios de exclusión. Del total de sujetos reclutados, 36 (57,1%) se encontraban en tratamiento con IECA o ARA-II, 17 (27,0%) con betabloqueantes, 8 (12,7%) con antagonistas del calcio, 16 (25,4%) con diuréticos, y 31 (49,2%) con estatinas. La mediana de puntuación en el ICC fue 0 (0 - 1), y en el EuroSCORE fue 6 (4 - 7). En lo que respecta a si el diagnóstico de estenosis aórtica era o no conocido previamente, en 23 (36,5%) de los sujetos el diagnóstico de estenosis aórtica era incidente, entendiéndose éste como aquel que se realizaba a partir del ecocardiograma de reclutamiento o aquel cuyo diagnóstico era conocido un período de tiempo inferior a seis meses. El total de sujetos reclutados tenía un peso medio de  $77,2 \pm 11,7$  kg, un índice de masa corporal de  $29,3 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>, y una mediana de superficie corporal de 1,8 (1,7 - 1,9) m<sup>2</sup>.

Analizando la muestra según el género se observó que la edad media del grupo de mujeres era superior a la edad media del grupo de varones ( $75,1 \pm 6,0$  vs.  $71,7 \pm 7,6$  años;  $p = 0,051$ ). En el grupo de mujeres había una proporción más alta de sujetos con antecedentes personales de hipertensión arterial ( $87,1\%$  vs.  $53,1\%$ ;  $p = 0,003$ ), y en tratamiento con IECA o ARA-II ( $74,2\%$  vs.  $40,6\%$ ;  $p = 0,007$ ), y diuréticos ( $38,7\%$  vs.  $12,5\%$ ;  $p = 0,017$ ) que en el de varones, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. La mediana de puntuación en el ICC fue 1 (0 – 2) en mujeres, y 0 (0 – 1) en varones ( $p = 0,070$ ). Las mujeres presentaban una mediana de puntuación en el EuroSCORE más alta que los varones (7 (6 – 8) vs. 5 (4 – 6);  $p < 0,001$ ), siendo esa diferencia estadísticamente significativa. El peso y la superficie corporal eran inferiores en el grupo de mujeres que en el de varones ( $73 \pm 11,9$  vs.  $81 \pm 10,4$  kg,  $p = 0,007$ ; y  $1,7$  (1,6 – 1,8) vs.  $1,9$  (1,8 – 2,0) m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ; respectivamente). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros clínicos analizados entre ambos sexos.

**Tabla 3.** Parámetros clínicos basales de la muestra.

	<b>Toda la muestra</b> (n = 63)	<b>Mujeres</b> (n = 31)	<b>Varones</b> (n = 32)	<b>p</b>
Edad (años)	73,4 ± 7,0	75,1 ± 6,0	71,7 ± 7,6	0,051
Hipertensión arterial	44 (69,8)	27 (87,1)	17 (53,1)	<b>0,003</b>
Diabetes mellitus	21 (33,3)	11 (35,5)	10 (31,3)	0,722
Dislipemia	33 (52,4)	17 (54,8)	16 (50,0)	0,701
Tabaquismo activo	4 (6,3)	0 (0)	4 (12,5)	0,113
Cardiopatía isquémica	8 (12,7)	3 (9,7)	5 (15,6)	0,708
IECA/ARA-II	36 (57,1)	23 (74,2)	13 (40,6)	<b>0,007</b>
Betabloqueantes	17 (27,0)	9 (29,0)	8 (25,0)	0,718
Antagonistas del calcio	8 (12,7)	3 (9,7)	5 (15,6)	0,478
Diuréticos	16 (25,4)	12 (38,7)	4 (12,5)	<b>0,017</b>
Estatinas	31 (49,2)	16 (51,6)	15 (46,9)	0,707
ICC	0 (0 – 1)	1 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0,070
EuroSCORE	6 (4 – 7)	7 (6 – 8)	5 (4 – 6)	<b>&lt;0,001</b>
Tiempo diagnosticado de EA (meses)	15,3 (0,0 – 40,1)	27,8 (0,0 – 43,7)	13,6 (0,0 – 34,3)	0,724
EA incidente	23 (36,5)	11 (35,5)	12 (37,5)	0,868
Peso (kg)	77,2 ± 11,7	73 ± 11,9	81 ± 10,4	<b>0,007</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,3 ± 3,7	29,9 ± 4,5	28,8 ± 2,6	0,255
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,8 (1,7 – 1,9)	1,7 (1,6 – 1,8)	1,9 (1,8 – 2,0)	<b>&lt;0,001</b>
FC basal (lpm)	69 (60 – 76)	72 (60 – 76)	69 (60 – 74)	0,491
PA adecuada*	20 (31,7)	11 (37,9)	9 (30,0)	0,520

Los valores expresan media ± desviación estándar, número de pacientes y porcentaje, o mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>).

\*Presión arterial sistólica < 140 mmHg y presión arterial diastólica < 90 mmHg.

ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; EA: estenosis aórtica; FC: frecuencia cardíaca; ICC: índice de comorbilidad de Charlson; IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

#### 4.1.2. Parámetros ecocardiográficos

En la tabla 4 se pueden observar los parámetros ecocardiográficos basales de los participantes del estudio. Los valores medios de los parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis fueron:  $V_{\max Ao}$   $4,20 \pm 0,50$  m/s,  $\Delta P_{\max}$   $72 \pm 17$  mmHg,  $\Delta P_{\text{med}}$   $46 \pm 13$  mmHg, AVA  $0,84 \pm 0,21$  cm<sup>2</sup>, y AVAi  $0,46 \pm 0,11$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.

El DTDVI y el DTSVI eran inferiores en el grupo de mujeres que en el de varones ( $45 \pm 5$  vs.  $48 \pm 4$  mm,  $p = 0,015$ ; y  $26 \pm 3$  vs.  $28 \pm 4$  mm,  $p = 0,038$ ; respectivamente). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres en ninguno de los parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica, ni en el resto de variables ecocardiográficas analizadas.

**Tabla 4.** Parámetros ecocardiográficos basales de la muestra.

	<b>Toda la muestra</b> (n = 63)	<b>Mujeres</b> (n = 31)	<b>Varones</b> (n = 32)	<b>p</b>
DTDVI (mm)	46 ± 5	45 ± 5	48 ± 4	<b>0,015</b>
DTSVI (mm)	27 ± 4	26 ± 3	28 ± 4	<b>0,038</b>
SIV (mm)	14,0 (13,0 – 16,0)	14,0 (13,0 – 16,0)	14,0 (13,0 – 16,5)	0,733
PP (mm)	12,0 (10,0 – 13,0)	12,0 (10,0 – 12,5)	12,0 (10,0 – 13,0)	0,276
V <sub>max Ao</sub> (m/s)	4,13 (3,80 – 4,59)	4,15 (3,90 – 4,77)	4,04 (3,68 – 4,52)	0,347
ΔP <sub>max</sub> (mmHg)	68 (59 – 84)	69 (61 – 91)	66 (57 – 82)	0,360
ΔP <sub>med</sub> (mmHg)	44 (36 – 58)	46 (36 – 61)	44 (36 – 53)	0,367
AVA (cm <sup>2</sup> )	0,84 ± 0,21	0,80 ± 0,21	0,87 ± 0,22	0,171
AVAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0,46 ± 0,11	0,47 ± 0,12	0,45 ± 0,10	0,605
IMV (g/m <sup>2</sup> )	124 (109 – 139)	120 (103 – 136)	125 (115 – 139)	0,205
FEVI (%)	65 (65 – 71)	65 (65 – 71)	66 (65 – 71)	0,368
IVS (ml/m <sup>2</sup> )	45 ± 8	47 ± 9,9	43 ± 5,3	0,129
Z <sub>VA</sub> (mmHg · m <sup>2</sup> /ml)	4,1 ± 0,7	4,1 ± 0,89	4,2 ± 0,61	0,797
Tasa de progresión V <sub>max Ao</sub>				
≥ 0,3 m/s al año*	9 (14,3)	5 (25)	4 (20)	1,000
< 0,3 m/s al año*	31 (49,2)	15 (75)	16 (80)	
No valorable por ser EA incidente	23 (36,5)	11 (35,5)	12 (37,5)	

Los valores expresan media ± desviación estándar, número de pacientes y porcentaje, o mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>).

\*La proporción de mujeres y varones fue calculada respecto al número de sujetos cuya estenosis aórtica no era incidente.

AVA: área valvular aórtica; AVAi: área valvular aórtica indexada por superficie corporal; DTDVI: diámetro telediastólico ventricular izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico ventricular izquierdo; EA: estenosis aórtica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IMV: índice de masa ventricular izquierda; IVS: índice volumen sistólico ventricular izquierdo; PP: pared posterior; SIV: septo interventricular; V<sub>max Ao</sub>: velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica; Z<sub>VA</sub>: impedancia valvuloarterial; ΔP<sub>max</sub>: gradiente máximo de presión transvalvular aórtico; ΔP<sub>med</sub>: gradiente medio de presión transvalvular aórtico.

#### 4.1.3. Parámetros electrocardiográficos, analíticos y de calcificación valvular aórtica

En la tabla 5 se observan las características electrocardiográficas, analíticas y de calcificación valvular aórtica basales de los pacientes objeto de estudio. En cuanto a los criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda definidos por Romhilt y Estes (105), este parámetro no fue valorable en cinco pacientes (7,9%) (dos mujeres y tres varones) por la presencia de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His en cuatro de ellos, y ritmo de marcapasos con complejos ventriculares estimulados en otro paciente. El valor medio de creatinina de los sujetos analizados fue  $0,9 \pm 0,2$  mg/dl, el de NT-proBNP  $499 \pm 508$  pg/ml, y el nivel medio de calcificación valvular aórtica fue  $3077 \pm 1199$  UA.

Analizando según el género, las mujeres presentaban respecto a los varones niveles inferiores de creatinina ( $0,8 \pm 0,2$  vs.  $1,0 \pm 0,2$  mg/dl, respectivamente;  $p = 0,022$ ), y niveles superiores de NT-proBNP (369 (230 – 917) vs. 206 (100 – 569), respectivamente;  $p = 0,036$ ). Se realizó TCMD a 20 mujeres y 25 varones. Comparando el nivel de calcificación valvular aórtica, las mujeres presentaron un valor medio de  $2719 \pm 1247$  UA, y los varones de  $3364 \pm 1100$  UA, observándose una tendencia a la diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos ( $p = 0,072$ ).

**Tabla 5.** Parámetros electrocardiográficos, analíticos y de calcificación valvular aórtica basales de la muestra.

	<b>Toda la muestra</b> (n = 63)	<b>Mujeres</b> (n = 31)	<b>Varones</b> (n = 32)	<i>p</i>
<b>Datos electrocardiográficos</b>				
Criterios HVI*	26 (44,8)	14 (48,3)	12 (41,4)	0,597
<b>Datos analíticos</b>				
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,2	<b>0,022</b>
NT-proBNP (pg/ml)	292 (147 – 691)	369 (230 – 917)	206 (100 – 569)	<b>0,036</b>
<b>Datos TCMD</b>				
Calcificación valvular aórtica (UA)	3077 ± 1199	2719 ± 1247	3364 ± 1100	0,072

Los valores expresan media ± desviación estándar, número de pacientes y porcentaje, o mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>).

\*La proporción se calculó respecto al número de sujetos en los que ese criterio era valorable.

HVI: hipertrofia ventricular izquierda; NT-proBNP: fragmento terminal del péptido natriurético tipo B; TCMD: tomografía computarizada multidetector; UA: unidades arbitrarias.

#### 4.1.4. Clasificación del grado de severidad de la estenosis aórtica de acuerdo a los diferentes parámetros ecocardiográficos

La clasificación del grado de severidad de la estenosis aórtica puede realizarse en base a diferentes parámetros ecocardiográficos. Según la definición de la ESC (1) y de la AHA/ACC (15), el 54,0% de los pacientes de nuestro estudio tenían estenosis aórtica grave definida por una  $V_{\max \text{ Ao}} > 4$  m/s, el 57,1% de los pacientes si el criterio era un  $\Delta P_{\text{med}} > 40$  mmHg, el 73,0% si el criterio era un  $\text{AVA} < 1$  cm<sup>2</sup>, y el 84,1% de los pacientes si el criterio era un  $\text{AVA}_i < 1$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (Tabla 6).

**Tabla 6.** Clasificación del grado de severidad de la estenosis aórtica de acuerdo a los diferentes parámetros ecocardiográficos.

	Moderada	Grave
$V_{\max Ao}$ (m/s)	$\leq 4$ m/s 29 (46,0)	$> 4$ m/s 34 (54,0)
$\Delta P_{\text{med}}$ (mmHg)	$\leq 40$ mmHg 26 (41,3)	$> 40$ mmHg 36 (57,1)
AVA (cm <sup>2</sup> )	$\geq 1$ cm <sup>2</sup> 11 (17,5)	$< 1$ cm <sup>2</sup> 46 (73,0)
AVAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	$\geq 0,6$ cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> 4 (6,3)	$< 0,6$ cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> 53 (84,1)

Los valores expresan número de pacientes y porcentaje.

AVA: área valvular aórtica; AVAi: área valvular aórtica indexada por superficie corporal;  $V_{\max Ao}$ : velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica;  $\Delta P_{\text{med}}$ : gradiente medio de presión transvalvular aórtico.

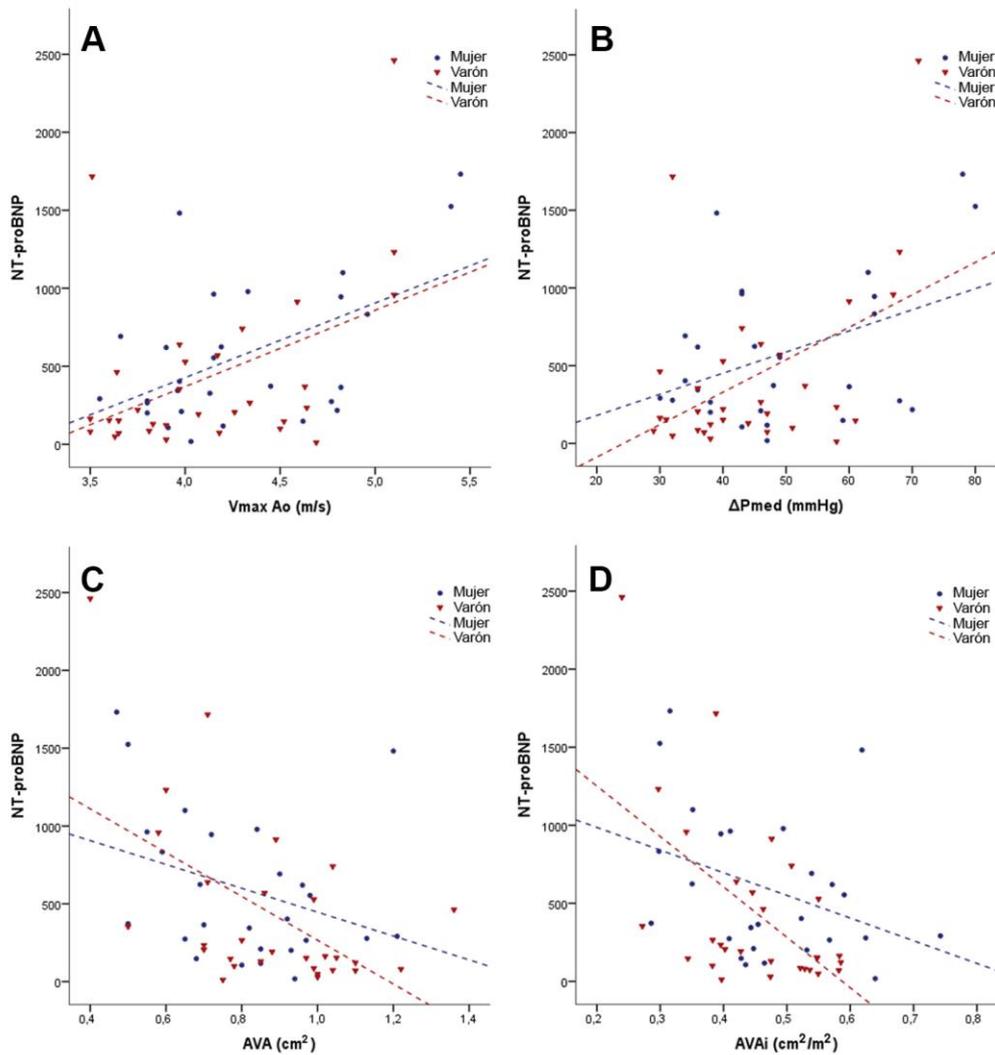
#### 4.2. NT-PROBNP

Los resultados de las determinaciones plasmáticas de NT-proBNP de los 63 sujetos que componían la muestra del presente estudio se pueden observar en la tabla 5.

Se analizó la relación existente entre los niveles de NT-proBNP y los parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis, diferenciando según el género, pues existían diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de NT-proBNP entre hombres y mujeres. A partir del total de la muestra, se realizaron diversos análisis de la curva ROC para el diagnóstico de severidad de la estenosis aórtica, según distintos niveles plasmáticos de NT-proBNP, no obteniendo ningún punto de corte que permitiera discriminar con precisión entre estenosis aórtica moderada y estenosis aórtica grave.

#### 4.2.1. Relación entre los niveles de NT-proBNP y parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica

Se analizó la relación existente entre los niveles de NT-proBNP y los parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica ( $V_{\max Ao}$ ,  $\Delta P_{med}$ , AVA y AVAi), diferenciando según el género (Figura 15). La relación de los niveles de NT-proBNP con los diferentes parámetros ecocardiográficos de severidad en el grupo de varones fue para la  $V_{\max Ao}$ :  $r = 0,438$  ( $p = 0,014$ ), para el  $\Delta P_{med}$ :  $r = 0,462$  ( $p = 0,009$ ), para el AVA:  $r = -0,542$  ( $p = 0,002$ ) y para el AVAi:  $r = -0,555$  ( $p = 0,002$ ). En el grupo de mujeres, la relación existente entre los niveles de NT-proBNP y los parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis fue para la  $V_{\max Ao}$ :  $r = 0,527$  ( $p = 0,004$ ), para el  $\Delta P_{med}$ :  $r = 0,417$  ( $p = 0,030$ ), para el AVA:  $r = -0,336$  ( $p = 0,093$ ) y para el AVAi:  $r = -0,367$  ( $p = 0,065$ ).



**Figura 15.** Relación entre los niveles de NT-proBNP y parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica.

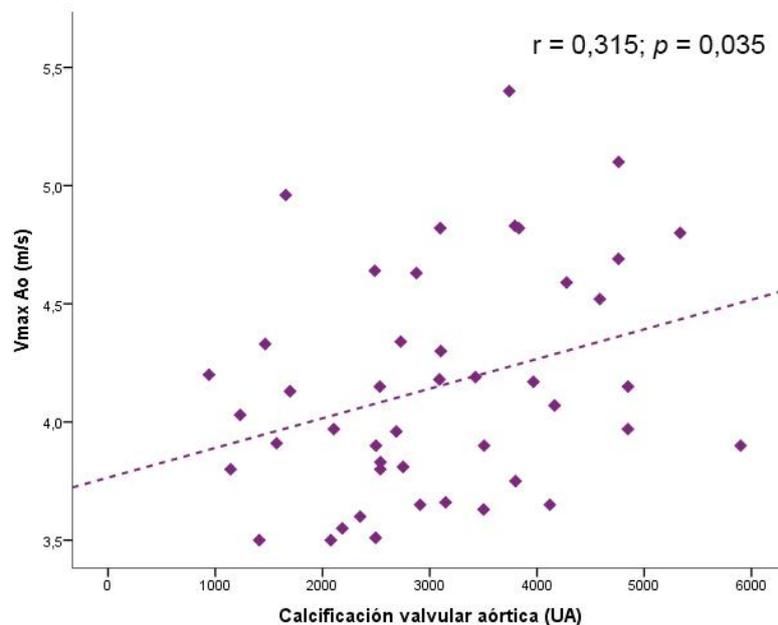
A: velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica (m/s), B: gradiente medio de presión transvalvular aórtico (mmHg), C: área valvular aórtica ( $cm^2$ ), y D: área valvular aórtica indexada ( $cm^2/m^2$ ).

#### 4.3. CALCIFICACIÓN VALVULAR AÓRTICA EVALUADA MEDIANTE TCMD

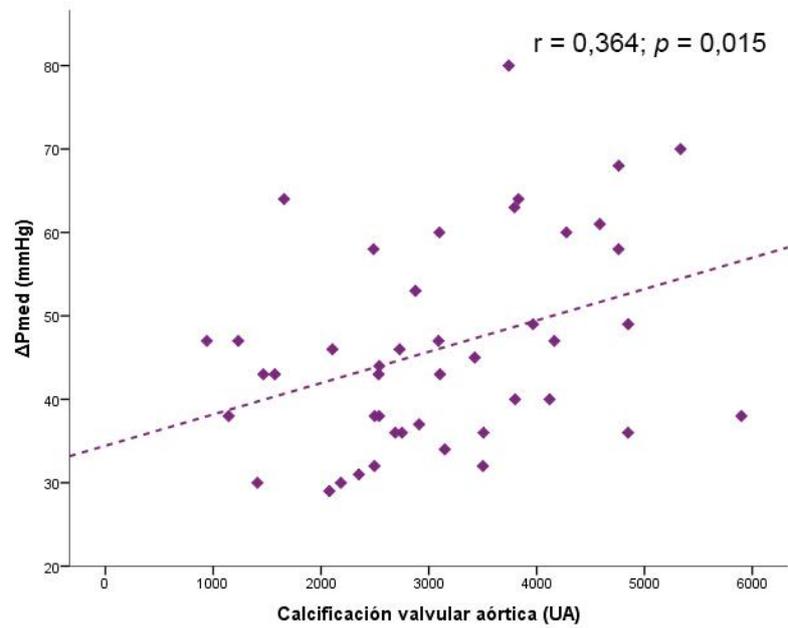
Se realizó TCMD a 45 sujetos (20 mujeres y 25 hombres). Los valores obtenidos del conjunto de la muestra, y su análisis según el género, se pueden observar en la tabla 5.

##### 4.3.1. Relación entre la calcificación valvular aórtica evaluada mediante TCMD y parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica

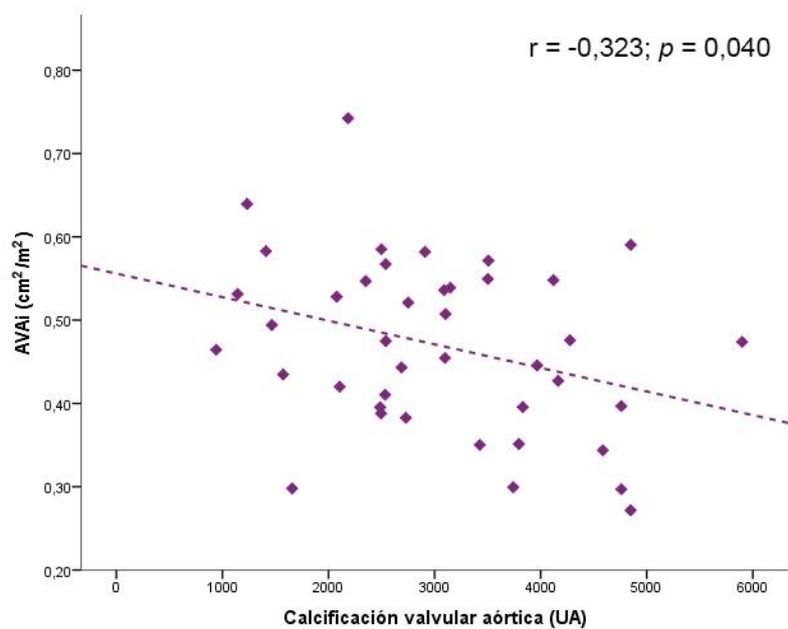
Se analizó la relación existente entre los niveles de calcificación valvular aórtica, evaluada mediante TCMD, y los parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica, observándose que la relación de la calcificación valvular aórtica con  $V_{\max Ao}$  ( $r = 0,315$ ,  $p = 0,035$ )(Figura 16),  $\Delta P_{\text{med}}$  ( $r = 0,364$ ,  $p = 0,015$ ) (Figura 17), y con AVAi ( $r = -0,323$ ,  $p = 0,040$ ) (Figura 18) era débil; no habiendo una relación estadísticamente significativa con el AVA ( $r = -0,191$ ,  $p = 0,231$ )(Figura 19).



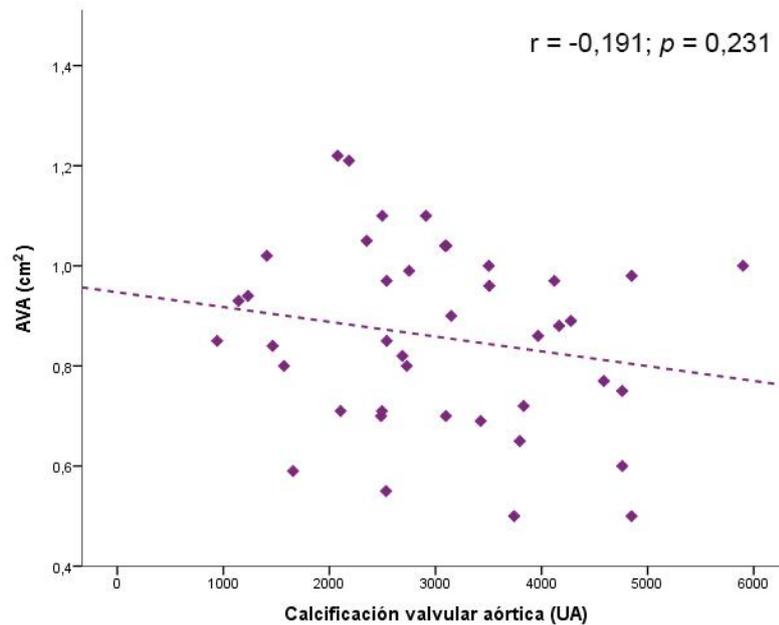
**Figura 16.** Relación entre el nivel de calcificación valvular aórtica y la velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica.



**Figura 17.** Relación entre el nivel de calcificación valvular aórtica y el gradiente medio de presión transvalvular aórtico.

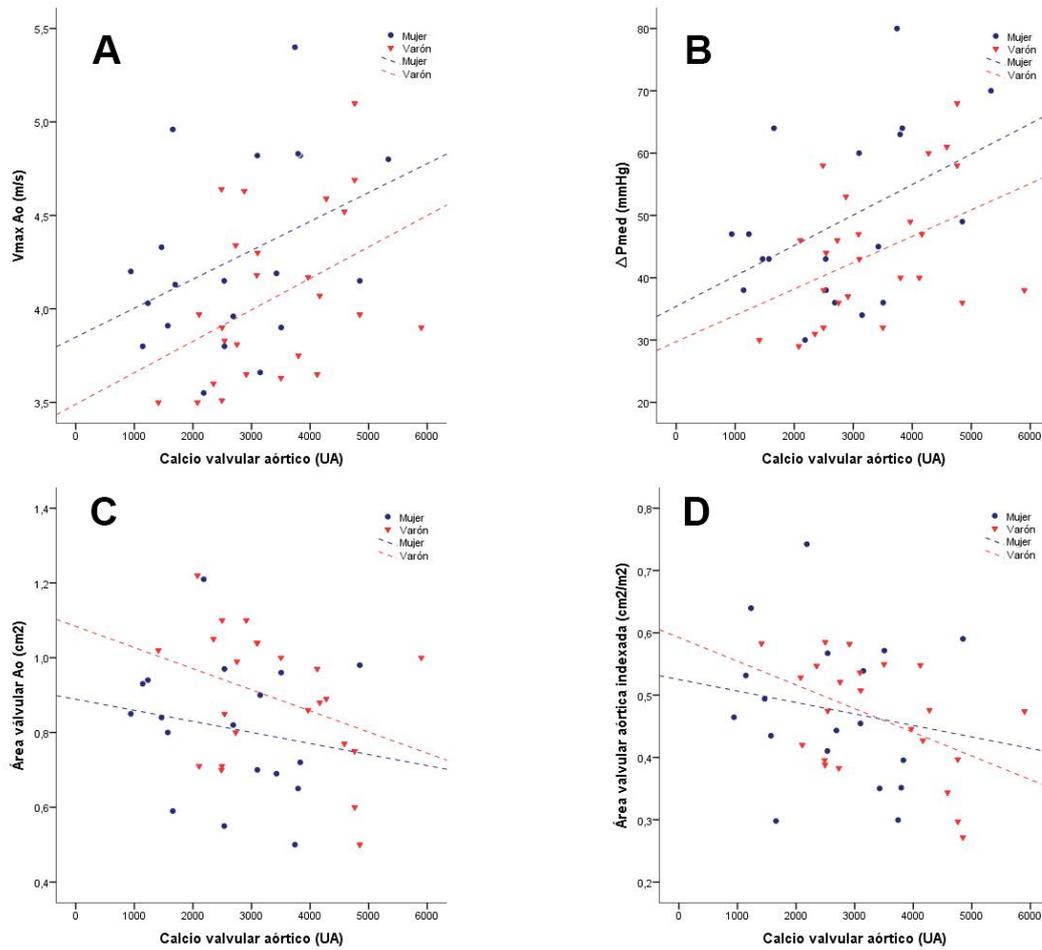


**Figura 18.** Relación entre el nivel de calcificación valvular aórtica y el área valvular aórtica indexada.



**Figura 19.** Relación entre el nivel de calcificación valvular aórtica y el área valvular aórtica.

Basándonos en la evidencia científica previa disponible, se evaluó la relación existente entre el grado de calcificación y los diferentes parámetros ecocardiográficos de severidad, diferenciando según el género, pues, aunque en el presente estudio no se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en los valores promedio de calcificación valvular aórtica entre hombres y mujeres, sí se observó una tendencia a la diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos. Se observó que, en el caso de los varones, la relación entre la calcificación valvular aórtica y  $V_{\max Ao}$ ,  $\Delta P_{\text{med}}$  y AVAi era débil ( $r = 0,417, p = 0,038$ ;  $r = 0,430, p = 0,032$ ; y  $r = -0,475, p = 0,022$ , respectivamente), aunque superior a la observada al analizar el total de la muestra, no siendo la relación con el AVA estadísticamente significativa ( $r = -0,360, p = 0,092$ ). En el caso de las mujeres, ninguna de estas relaciones era estadísticamente significativa ( $V_{\max Ao}$ :  $r = 0,385, p = 0,094$ ;  $\Delta P_{\text{med}}$ :  $r = 0,443, p = 0,058$ ; AVA:  $r = -0,185, p = 0,463$ ; y AVAi:  $r = -0,173, p = 0,492$ ), aunque en el caso de  $V_{\max Ao}$  y de  $\Delta P_{\text{med}}$ , los valores eran próximos a la significación estadística (Figura 20).

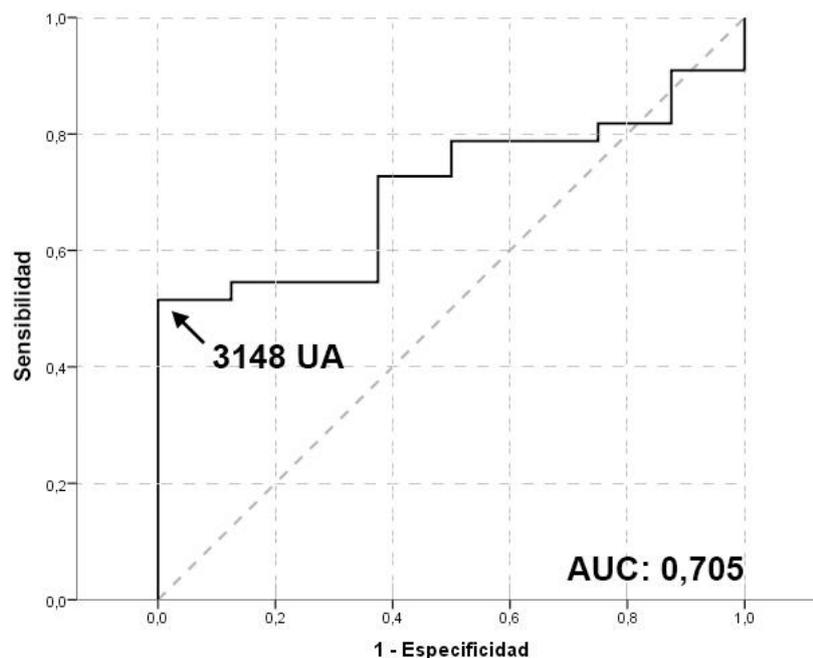


**Figura 20.** Relación entre el nivel de calcificación valvular aórtica y parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica, según el género.

A: velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica (m/s), B: gradiente medio de presión transvalvular aórtico (mmHg), C: área valvular aórtica (cm<sup>2</sup>), y D área valvular aórtica indexada (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>).

#### 4.3.2. Utilidad de la TCMD para la evaluación de la severidad de la estenosis aórtica grave calcificada

A partir del total de la muestra, se realizó un análisis de la curva ROC para el diagnóstico de severidad de la estenosis aórtica (basado en el AVA), según la calcificación valvular aórtica obtenida mediante TCMD. El área bajo la curva ROC para el diagnóstico de estenosis aórtica grave basado en el AVA ( $< 1 \text{ cm}^2$ ) fue 0,705 (IC95% 0,542 - 0,867) (Figura 21). Los análisis de la curva ROC mostraron que el mejor punto de corte de calcificación valvular aórtica para identificar estenosis aórtica grave fue el valor 3148 UA (punto óptimo de Youden), teniendo éste una sensibilidad del 52%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo (VPP) del 100% y un valor predictivo negativo (VPN) del 33% (Tabla 7).



**Figura 21.** Curva ROC para el diagnóstico de severidad de la estenosis aórtica de acuerdo al área valvular aórtica ( $< 1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), usando el nivel de calcificación valvular aórtica obtenido mediante TCMD.

AUC: área bajo la curva ROC; UA: unidades arbitrarias.

**Tabla 7.** Distribución de los sujetos en función del nivel de calcificación valvular aórtica obtenido mediante TCMD, y el grado de severidad de la estenosis aórtica según el AVA.

	AVA < 1 cm <sup>2</sup>	AVA ≥ 1 cm <sup>2</sup>	
AVC ≥ 3148 UA	17	0	VPP 100%
AVC < 3148 UA	16	8	VPP 33,3%
	Sensibilidad 51,5%	Especificidad 100%	

Prevalencia 0,805.

AVA: área valvular aórtica; AVC: calcificación valvular aórtica; UA: unidades arbitrarias; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de diversos puntos de corte de calcificación valvular aórtica para el diagnóstico de estenosis aórtica grave basados en el AVA se indican en la tabla 8.

**Tabla 8.** Precisión de la calcificación valvular aórtica para identificar estenosis aórtica grave basados en el área valvular aórtica (AVA < 1 cm<sup>2</sup>).

AVC (AU)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
2487	0,788	0,500	0,867	0,363
2534	0,727	0,625	0,889	0,357
3148	0,515	1,000	1,000	0,333

AUC: 0,705 (0,542 - 0,867). Prevalencia = 0,805.

AUC: área bajo la curva ROC; AVA: área valvular aórtica; AVC: calcificación valvular aórtica; UA: unidades arbitrarias; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

### 4.3.3. Factores predictores de calcificación valvular aórtica

Se realizaron diversos análisis de regresión múltiple por pasos hacia atrás, para identificar factores predictores de calcificación valvular aórtica. Todos los análisis multivariantes fueron ajustados por edad, sexo, antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia, de acuerdo a la evidencia científica previa (4, 31). Se identificó el género masculino, el antecedente de hipertensión arterial y  $V_{\max \text{ Ao}}$ ,  $\Delta P_{\text{med}}$ , AVA y AVAi como predictores independientes de los niveles de calcificación valvular aórtica. Además, en los modelos que incluían AVA o AVAi como parámetro ecocardiográfico de severidad, el antecedente de diabetes mellitus también fue un predictor independiente de los niveles de calcificación valvular aórtica. Los modelos que más se ajustaban a nuestros datos eran los modelos lineales, siendo el modelo que incluía AVAi como parámetro ecocardiográfico de severidad, el que presentaba una  $R^2$  más alta ( $R^2 = 0,643$ ;  $p = 0,001$ ) (Tabla 9).

**Tabla 9.** Análisis de regresión múltiple. Factores predictores independientes de los niveles de calcificación valvular aórtica.

	VARIABLES INDEPENDIENTES	$\beta$	$p$
Modelo 1	AVAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	-0,320	<b>0,019</b>
	HTA	0,422	<b>0,008</b>
	Sexo	0,443	<b>0,007</b>
	DM	0,283	<b>0,041</b>
Modelo 2	AVA (cm <sup>2</sup> )	-0,290	<b>0,037</b>
	HTA	0,451	<b>0,005</b>
	Sexo	0,550	<b>0,001</b>
	DM	0,251	0,070
Modelo 3	$\Delta P_{med}$ (mmHg)	0,405	<b>0,003</b>
	HTA	0,404	<b>0,007</b>
	Sexo	0,519	<b>0,001</b>
Modelo 4	$V_{max Ao}$ (m/s)	0,373	<b>0,006</b>
	HTA	0,400	<b>0,008</b>
	Sexo	0,545	<b>0,001</b>

Modelo 1:  $R = 0,643$ ;  $R^2 = 0,413$ ;  $p = 0,001$ .

Modelo 2:  $R = 0,628$ ;  $R^2 = 0,394$ ;  $p = 0,001$ .

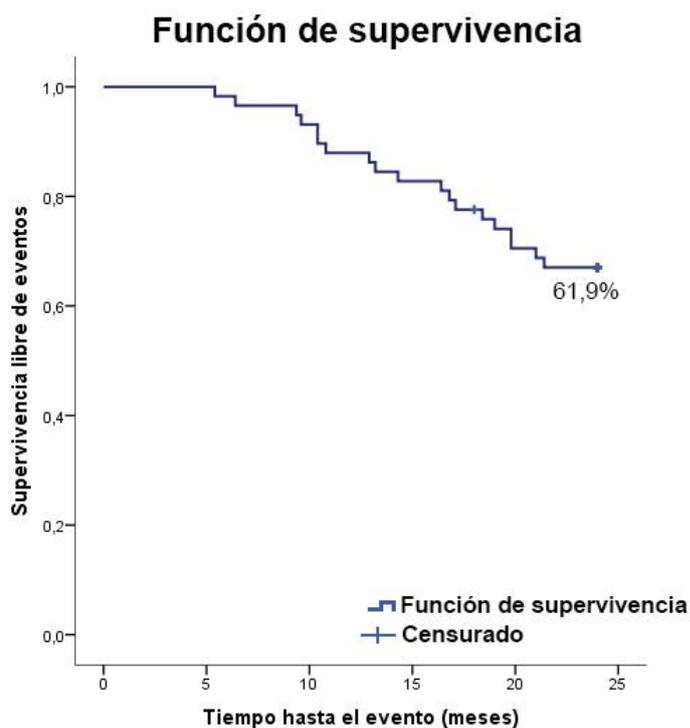
Modelo 3:  $R = 0,606$ ;  $R^2 = 0,367$ ;  $p < 0,001$ .

Modelo 4:  $R = 0,587$ ;  $R^2 = 0,345$ ;  $p = 0,001$ .

AVA: área valvular aórtica; AVAi: área valvular aórtica indexada por superficie corporal; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial;  $V_{max Ao}$ : velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica;  $\Delta P_{med}$ : gradiente medio de presión transvalvular aórtico.

#### 4.4. PRONÓSTICO CLÍNICO

Los 63 pacientes fueron sometidos a un seguimiento clínico durante 24 meses. Del total de pacientes, en 19 (30,2%) se indicó cirugía de reemplazo valvular aórtico por aparición de síntomas, no hubo ninguna muerte cardíaca durante el seguimiento, cuatro pacientes (6,3%) fallecieron por causa no cardíaca (hemorragia subaracnoidea, sepsis, neoplasia y neumonía por broncoaspiración), y un paciente (1,6%) se intervino de cirugía valvular aórtica de forma electiva a los tres meses del reclutamiento. Los 39 (61,9%) pacientes restantes completaron el seguimiento durante 24 meses, no alcanzando ningún evento de interés (Figura 22).



**Figura 22.** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos de la cohorte de estudio.

Se indica media a los 24 meses de seguimiento.

Las características clínicas, ecocardiográficas y demás variables derivadas del resto de pruebas complementarias (electrocardiograma, analítica sanguínea y tomografía computarizada multidetector) realizadas a los pacientes, según desarrollaran o no eventos de interés durante el seguimiento se muestran en las tablas 10-13.

#### **4.4.1. Parámetros clínicos**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las características clínicas basales de los sujetos que desarrollaron eventos durante el seguimiento respecto a las de aquellos que no los desarrollaron (Tabla 10).

**Tabla 10.** Parámetros clínicos de la muestra de acuerdo al desarrollo de eventos a los 24 meses de seguimiento.

	No evento (n = 39)	Evento (n = 19)	<i>p</i>
Edad (años)	73,0 ± 6,7	74,0 ± 6,9	0,597
Mujeres	19 (48,7)	10 (52,6)	0,708
Hipertensión arterial	27 (69,2)	13 (68,4)	0,950
Diabetes mellitus	12 (30,8)	7 (36,8)	0,644
Dislipemia	20 (51,3)	10 (52,6)	0,923
Tabaquismo activo	2 (5,1)	1 (5,3)	1,000
Cardiopatía isquémica	5 (12,8)	2 (10,5)	1,000
IECA/ARA-II	24 (61,5)	8 (42,1)	0,163
Betabloqueantes	12 (30,8)	5 (26,3)	0,727
Antagonistas del calcio	3 (7,7)	4 (21,1)	0,201
Diuréticos	10 (25,6)	6 (31,6)	0,635
Estatinas	17 (43,6)	11 (57,9)	0,306
ICC	0 (0 – 1)	1 (0 – 2)	0,078
EuroSCORE	5,5 ± 1,7	6,0 ± 1,6	0,317
Tiempo diagnosticado de EA (meses)	18,7 (0,0 – 40,1)	15,3 (0,0 – 38,2)	0,859
EA incidente	15 (38,5)	5 (26,3)	0,361
Peso (kg)	79,0 ± 12,2	73,9 ± 10,9	0,127
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,9 ± 3,8	28,3 ± 3,5	0,120
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,8 (1,7 – 1,9)	1,8 (1,7 – 1,9)	0,529
FC basal (lpm)	70 ± 13	71 ± 16	0,840
PA adecuada*	10 (27,0)	8 (47,1)	0,147

Los valores expresan media ± desviación estándar, número de pacientes y porcentaje, o mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>).

\*Presión arterial sistólica < 140 mmHg y presión arterial diastólica < 90 mmHg.

ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; EA: estenosis aórtica; FC: frecuencia cardíaca; ICC: índice de comorbilidad de Charlson; IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.

#### 4.4.2. Parámetros ecocardiográficos

Los pacientes que desarrollaron eventos presentaban valores superiores de  $V_{\max Ao}$  (4,45 (3,97 – 4,83) vs. 3,97 (3,80 – 4,45) m/s;  $p = 0,029$ ),  $\Delta P_{\max}$  (79 (63 – 93) vs. 63 (58 – 79) mmHg;  $p = 0,035$ ),  $\Delta P_{\text{med}}$  (50 (42 – 65) vs. 43 (36 – 49) mmHg;  $p = 0,015$ ), y grosor de la pared posterior ( $12,6 \pm 2,7$  vs.  $11,4 \pm 1,7$  mm,  $p = 0,033$ ) en el momento del reclutamiento que aquellos que no desarrollaron eventos, siendo esas diferencias estadísticamente significativas.

Los sujetos que desarrollaron eventos durante el seguimiento presentaban un área valvular aórtica media en el momento del reclutamiento de  $0,76 \pm 0,25$  cm<sup>2</sup>, respecto a un área valvular de  $0,87 \pm 0,20$  cm<sup>2</sup> del grupo que no desarrolló eventos ( $p = 0,086$ ), observando una tendencia a la diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en dicha variable. De igual manera, los sujetos que desarrollaron eventos durante el seguimiento presentaban un valor medio de grosor de septo interventricular y de índice de masa ventricular izquierda superior al del grupo sin eventos (14,0 (13,0 – 17,0) vs. 13,0 (13,0 – 15,0) mm;  $p = 0,063$ ; y 134 (118 – 175) vs. 121 (107 – 130) g/m<sup>2</sup>;  $p = 0,079$ ; respectivamente), estando estos valores próximos a la significación estadística (Tabla 11).

**Tabla 11.** Parámetros ecocardiográficos de la muestra de acuerdo al desarrollo de eventos a los 24 meses de seguimiento.

	No evento (n = 39)	Evento (n = 19)	<i>p</i>
DTDVI (mm)	46 ± 5	46 ± 5	0,971
DTSVI (mm)	27 ± 4	26 ± 4	0,475
SIV (mm)	13,0 (13,0 – 15,0)	14,0 (13,0 – 17,0)	0,063
PP (mm)	11,4 ± 1,7	12,6 ± 2,7	<b>0,033</b>
V <sub>max Ao</sub> (m/s)	3,97 (3,80 – 4,45)	4,45 (3,97 – 4,83)	<b>0,029</b>
ΔP <sub>max</sub> (mmHg)	63 (58 – 79)	79 (63 – 93)	<b>0,035</b>
ΔP <sub>med</sub> (mmHg)	43 (36 – 49)	50 (42 – 65)	<b>0,015</b>
AVA (cm <sup>2</sup> )	0,87 ± 0,20	0,76 ± 0,25	0,086
AVAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0,47 ± 0,10	0,42 ± 0,12	0,109
IMV (g/m <sup>2</sup> )	121 (107 – 130)	134 (118 – 175)	0,079
FEVI (%)	65 (65 – 70)	68 (65 – 73)	0,127
IVS (ml/m <sup>2</sup> )	45 ± 8	47 ± 10	0,599
Z <sub>VA</sub> (mmHg · m <sup>2</sup> /ml)	4,1 ± 0,6	4,1 ± 1,1	0,933
Tasa de progresión V <sub>max Ao</sub> ≥ 0,3 m/s al año*	4 (16,7)	3 (21,4)	1,000

Los valores expresan media ± desviación estándar, número de pacientes y porcentaje, o mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>).

\*La proporción fue calculada respecto al número de sujetos cuya estenosis aórtica no era incidente.

AVA: área valvular aórtica; AVAi: área valvular aórtica indexada por superficie corporal; DTDVI: diámetro telediastólico ventricular izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico ventricular izquierdo; EA: estenosis aórtica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IMV: índice de masa ventricular izquierda; IVS: índice volumen sistólico ventricular izquierdo; PP: pared posterior; SIV: septo interventricular; V<sub>max Ao</sub>: velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica; Z<sub>VA</sub>: impedancia valvuloarterial; ΔP<sub>max</sub>: gradiente máximo de presión transvalvular aórtico; ΔP<sub>med</sub>: gradiente medio de presión transvalvular aórtico.

#### 4.4.3. Parámetros electrocardiográficos, analíticos y de calcificación valvular aórtica

Se observó una mayor proporción de pacientes con criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda definidos por Romhilt y Estes (105) en el grupo de sujetos que desarrolló eventos, que en el grupo que no los desarrolló (63,2% vs. 31,4%, respectivamente;  $p = 0,024$ ), siendo esas diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, los sujetos que desarrollaron eventos durante el seguimiento presentaban niveles de NT-proBNP en el momento del reclutamiento superiores a los del grupo de sujetos que no desarrolló eventos (734 (136 – 1196) vs. 270 (139 – 582), respectivamente;  $p = 0,023$ ), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables analizadas (Tabla 12).

**Tabla 12.** Parámetros electrocardiográficos, analíticos y de calcificación valvular aórtica de la muestra de acuerdo al desarrollo de eventos a los 24 meses de seguimiento.

	No evento (n = 39)	Evento (n = 19)	<i>p</i>
<b>Datos electrocardiográficos</b>			
Criterios HVI (Romhilt-Estes)	11 (31,4)	12 (63,2)	<b>0,024</b>
<b>Datos analíticos</b>			
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,916
NT-proBNP (pg/ml)	270 (139 – 582)	734 (176 – 1196)	<b>0,023</b>
<b>Datos TCMD</b>			
Calcificación valvular aórtica (UA)	3087 ± 1263	3220 ± 1054	0,748

Los valores expresan media ± desviación estándar, número de pacientes y porcentaje, o mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>).

\*La proporción se calculó respecto al número de sujetos en los que ese criterio era valorable.

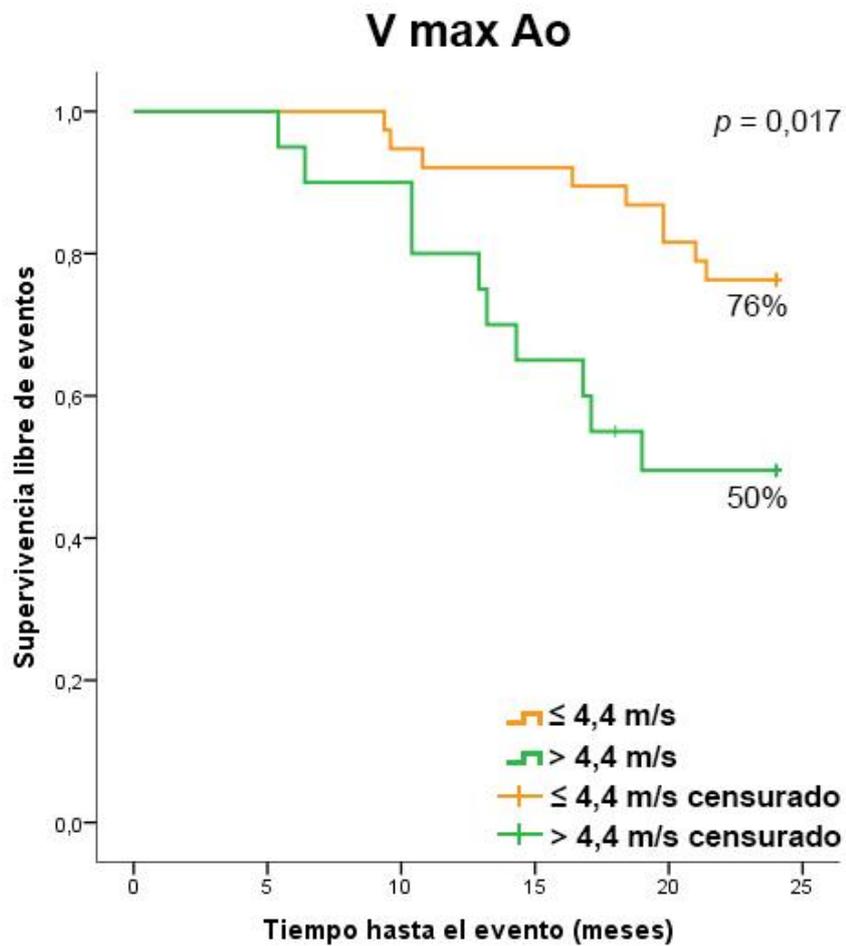
HVI: hipertrofia ventricular izquierda; NT-proBNP: fragmento terminal del péptido natriurético tipo B; TCMD: tomografía computarizada multidetector; UA: unidades arbitrarias.

#### 4.4.4. Análisis de supervivencia

Basándonos en la evidencia científica disponible, y en los resultados previos del presente estudio, se llevaron a cabo diversos análisis de la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y la prueba de Log-Rank. Para la realización de los diferentes análisis de supervivencia, se utilizaron los puntos de corte basados en la evidencia científica, o aquellos con mayor interés pronóstico en nuestra cohorte. La información de los cuatro pacientes que murieron por causa no cardíaca durante el período de seguimiento fue censurada en el momento de la muerte; y la información del paciente que se intervino de la válvula aórtica de forma electiva fue censurada en el momento en el que fue intervenido quirúrgicamente.

Los factores que se asociaron a una mayor supervivencia libre de eventos adversos durante un período de seguimiento de 24 meses fueron: una  $V_{\max Ao} \leq 4,4$  m/s, un  $\Delta P_{\text{med}} < 50$  mmHg, un IMV  $< 170$  g/m<sup>2</sup>, la ausencia de criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda de Romhilt y Estes (105), y un valor de NT-proBNP  $\leq 700$  pg/ml en el momento del reclutamiento.

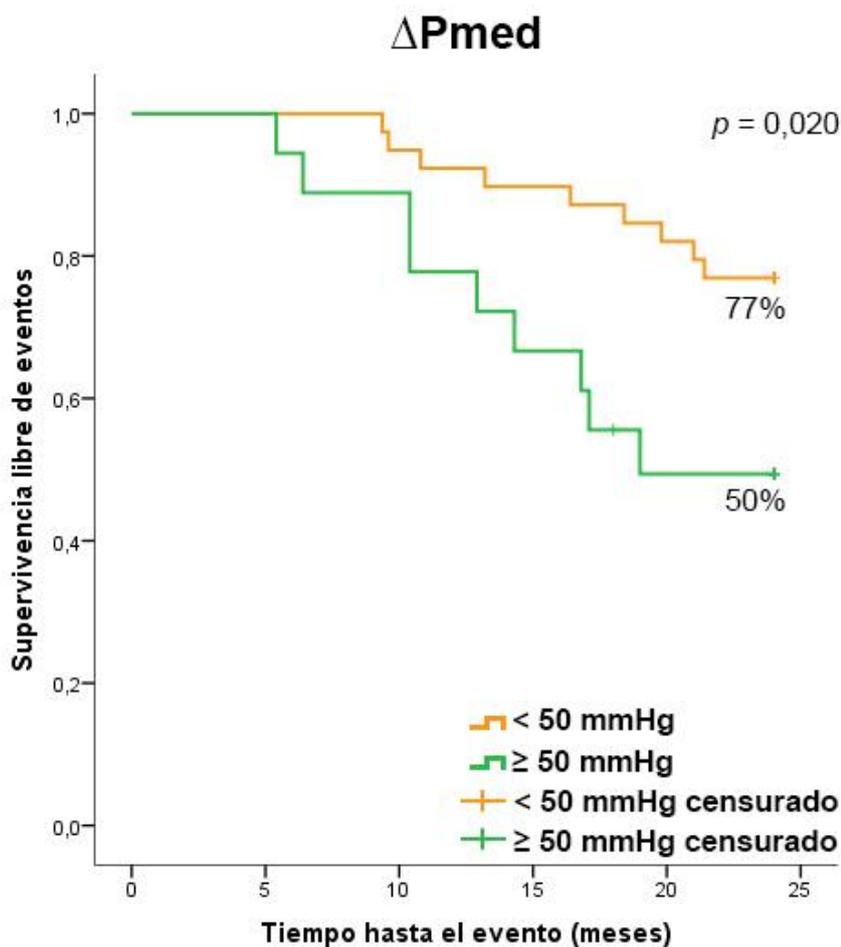
La presencia de una  $V_{\max Ao} > 4,4$  m/s aumentaba 2,87 veces el riesgo de desarrollar eventos adversos en el plazo de 24 meses (HR 2,87; IC95%: 1,16 - 7,10;  $p = 0,017$ ). La supervivencia libre de eventos a 24 meses de seguimiento fue del 50% en los pacientes con  $V_{\max Ao} > 4,4$  m/s, frente al 76% en los pacientes por debajo de ese valor (Figura 23).



**Figura 23.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según la velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica en el momento del reclutamiento.

$V_{\max Ao}$ : velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica (m/s).

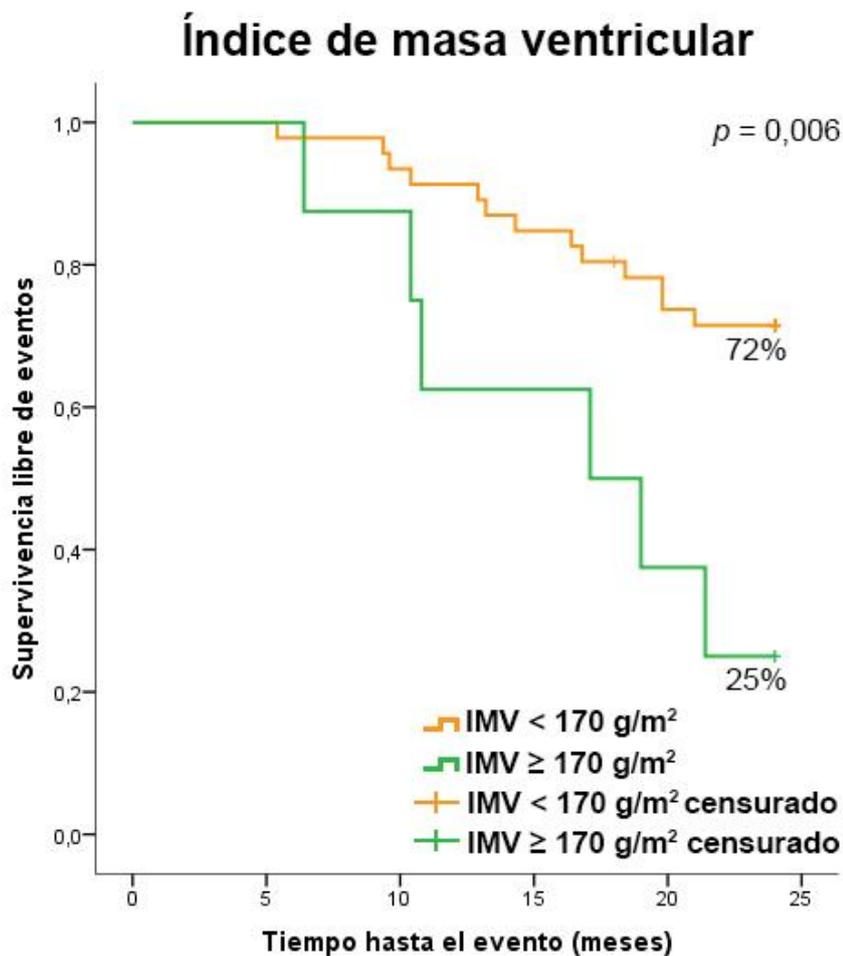
La presencia de un  $\Delta P_{\text{med}} \geq 50$  mmHg multiplica por 2,87 el riesgo de desarrollar eventos adversos en el plazo de 24 meses (HR 2,87; IC95%: 1,13 - 7,27;  $p = 0,020$ ). La supervivencia libre de eventos en ese período de seguimiento fue del 50% en los pacientes con  $\Delta P_{\text{med}} \geq 50$  mmHg, frente al 77% en los pacientes por debajo de ese valor (Figura 24).



**Figura 24.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según el gradiente medio de presión transvalvular aórtico en el momento del reclutamiento.

$\Delta P_{\text{med}}$ : gradiente medio de presión transvalvular aórtico (mmHg).

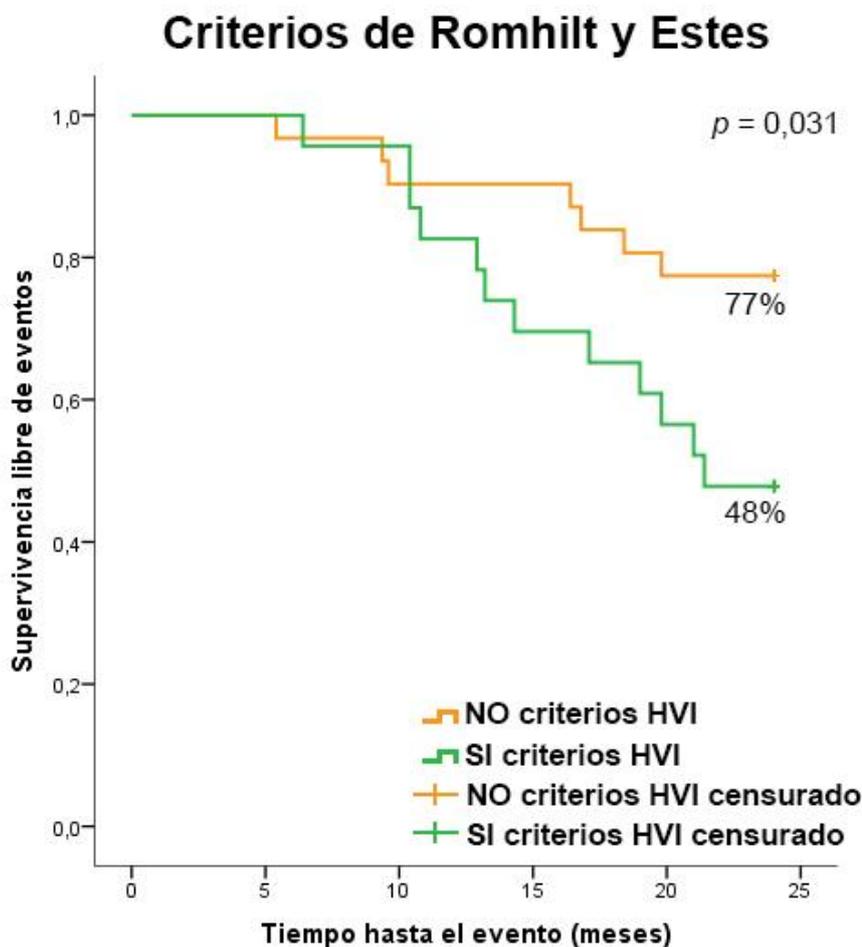
La existencia de un IMV  $\geq 170$  g/m<sup>2</sup> aumentaba 3,60 veces el riesgo de desarrollar eventos adversos en el plazo de 24 meses (HR 3,60; IC95%: 1,36 - 9,51;  $p = 0,006$ ). La supervivencia libre de eventos a los 24 meses de seguimiento fue del 25% en los pacientes con IMV  $\geq 170$  g/m<sup>2</sup>, frente al 72% en los pacientes por debajo de ese valor (Figura 25).



**Figura 25.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según el índice de masa ventricular izquierda en el momento del reclutamiento.

IMV: índice de masa ventricular izquierda.

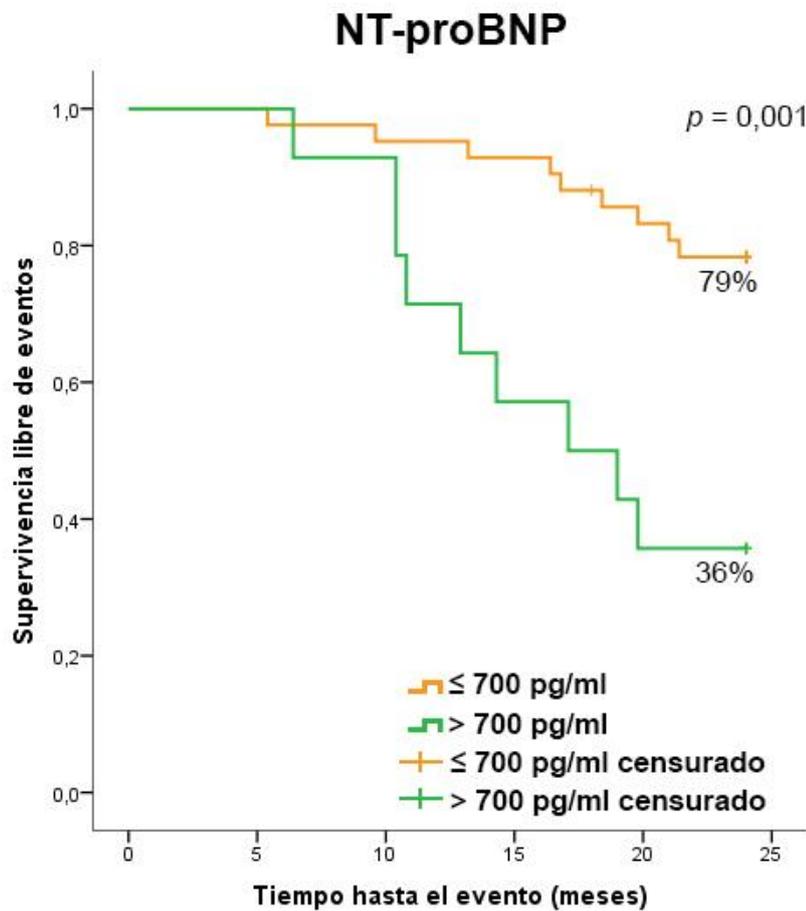
En cuanto a los criterios electrocardiográficos de Romhilt y Estes (105), la presencia de los mismos en el momento del reclutamiento aumentaba por 2,67 el riesgo de desarrollar eventos adversos en 24 meses de seguimiento (HR 2,67; IC95%: 1,05 - 6,80;  $p = 0,031$ ). La supervivencia libre de eventos a 24 meses de seguimiento fue del 48% en los pacientes con criterios electrocardiográficos de Romhilt y Estes, frente al 77% en los pacientes que no presentaban dichos criterios (Figura 26).



**Figura 26.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según la presencia o ausencia de los criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda de Romhilt y Estes.

HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

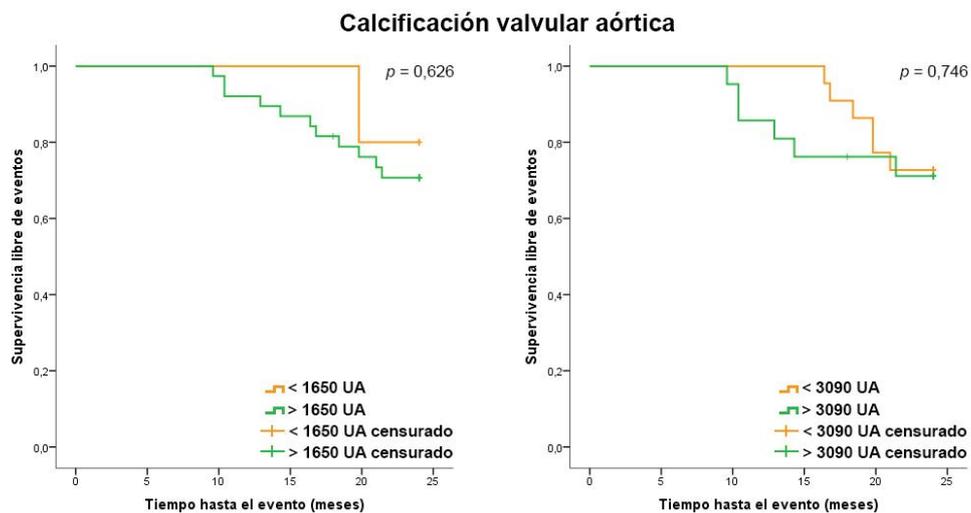
Asimismo, la presencia de un valor plasmático de NT-proBNP  $> 700$  pg/ml en el momento del reclutamiento incrementaba en 4,35 el riesgo de desarrollar eventos adversos durante el seguimiento (HR 4,35; IC95%: 1,71 - 11,05;  $p = 0,001$ ). La supervivencia libre de eventos a los 24 meses de seguimiento fue del 79% en los pacientes con NT-proBNP  $\leq 700$  pg/ml, frente al 36% en los pacientes con NT-proBNP por encima de ese valor (Figura 27).



**Figura 27.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según el nivel de NT-proBNP en el momento del reclutamiento.

NT-proBNP: fragmento terminal del péptido natriurético tipo B.

En cuanto a la calcificación valvular aórtica, se realizó un análisis de supervivencia que evaluó el valor pronóstico del punto de corte 1650 UA. Este fue el punto de corte utilizado por Aggarwal et al. (31) para describir la carga de calcio valvular aórtico elevada, descrito por Cueff et al. (18) en 2011 como el punto de corte común a varones y mujeres, que proporcionaba la mejor combinación de sensibilidad y especificidad para discriminar entre estenosis aórtica moderada y estenosis aórtica grave. El punto de corte 3090 UA, que corresponde a la mediana de calcificación valvular aórtica en nuestro estudio, en el que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de eventos a los 24 meses de seguimiento (Figura 28).



**Figura 28.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos según el nivel de calcificación valvular aórtica en el momento del reclutamiento.

A: Punto de corte 1650 UA. B: Punto de corte 3090 UA.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de eventos tras ese periodo de seguimiento en cuanto al ICC, grosor del septo interventricular, AVA,  $Z_{VA}$  ni en cuanto a la tasa de progresión de la velocidad pico  $\geq 0,3$  m/s al año.

Basándonos en los resultados obtenidos en el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, se realizó un análisis de supervivencia de Cox multivariable, incluyendo en el mismo las variables  $V_{\max Ao}$ , criterios electrocardiográficos de Romhilt y Estes, NT-proBNP e ICC. Se incluyó el ICC dado que en el análisis de supervivencia univariable se pudo observar una tendencia a la significación ( $p < 0,1$ ). De acuerdo al análisis multivariable, tres parámetros fueron predictores independientes del pronóstico:  $V_{\max Ao}$ , ICC y NT-proBNP en el momento del reclutamiento. La presencia de  $V_{\max Ao} > 4,4$  m/s,  $ICC \geq 1$  y de NT-proBNP  $> 700$  pg/ml fueron predictores independientes de la indicación de cirugía por desarrollo de síntomas a los 24 meses de seguimiento (Tabla 13).

**Tabla 13.** Análisis multivariable (regresión de Cox, método por pasos hacia atrás).

	HR (IC95%)	<i>p</i>
$V_{\max Ao} > 4,4$ m/s	3,59 (1,25 – 10,26)	0,018
NT-proBNP $> 700$ pg/ml	3,64 (1,36 – 9,77)	0,012
$ICC \geq 1$	3,19 (1,13 – 9,00)	0,025

ICC: índice de comorbilidad de Charlson; NT-proBNP: fragmento terminal del péptido natriurético tipo B;  $V_{\max Ao}$ : velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica.

## **5. DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

Los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave tienen un pronóstico excelente; sin embargo, éste empeora drásticamente una vez que los síntomas aparecen, siendo entonces necesario proceder, sin demora, al reemplazo valvular aórtico. Predecir qué pacientes asintomáticos con estenosis aórtica tienen un mayor riesgo de evolución adversa, es objeto permanente de investigación. Sin embargo, aunque en un principio éste parece un terreno ampliamente analizado, examinando los estudios detalladamente es fácil observar aspectos o limitaciones que hacen que las conclusiones obtenidas a partir de los mismos no sean del todo aplicables a la estenosis aórtica en su actual contexto epidemiológico.

Así, uno de los principales objetivos del presente trabajo fue encontrar diversos factores de riesgo que permitieran predecir la evolución adversa de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica calcificada moderada-grave, con la intención de poder predecir cuáles de ellos se beneficiarían de una cirugía precoz. Además, dado que teniendo en cuenta las características de los pacientes, no es infrecuente que éstos posean limitada ventana ecocardiográfica, sería interesante evaluar el grado de relación existente entre diversos parámetros cardiológicos y la severidad detectada con ecocardiografía en estos pacientes, evaluando asimismo si existe un punto de corte de que permita diferenciar con mayor precisión entre estenosis aórtica moderada y grave.

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS

La edad media de los sujetos incluidos en nuestro estudio fue de  $73,4 \pm 7,0$  años. Este valor es superior a la edad media de los sujetos incluidos en otros estudios sobre historia natural de estenosis aórtica grave, como los publicados por Rosenhek et al. en el año 2000 (35) y en el año 2010 (38) ( $60 \pm 18$  años y  $67 \pm 16$  años, respectivamente), y comprende un rango de edad más estrecho que el rango de edad de los sujetos incluidos en el estudio realizado por Pellikka et al. (41) (rango de edad de 40 a 89 años). Consideramos que estas diferencias se deben

fundamentalmente al hecho de que en nuestro estudio se incluyen sólo pacientes con estenosis aórtica calcificada, a diferencia de lo que ocurre en los grandes estudios mencionados previamente, en los que se incluyeron pacientes con estenosis aórtica de diversa etiología (ej. congénita, reumática), y no sólo pacientes con estenosis aórtica calcificada.

El 69,8% de los sujetos de nuestro estudio eran hipertensos, proporción considerablemente mayor que la de los paciente del estudio de Pellikka et al. (41), y de Rosenhek et al. en 2000 (35) y 2010 (38), pudiendo estar estos hallazgos en relación con la edad más avanzada de los pacientes de nuestro estudio. Sin embargo, la proporción es similar a la de los sujetos del estudio de Farré et al. (86), quienes reclutaron pacientes con características similares a las de los sujetos de este trabajo. Asimismo, el 33,3% de los pacientes del presente estudio padecía diabetes mellitus, hallazgo similar también al obtenido por Farré et al. (86), y superior a la de los sujetos del estudio de Rosenhek et al. en los años 2000 (35) y 2010 (38). En cuanto a los parámetros ecocardiográficos de los sujetos de nuestro estudio, destaca la baja proporción de pacientes con tasa de progresión  $V_{\max Ao} \geq 0,3$  m/s al año (14,3%), a diferencia de lo observado por Rosenhek et al. (35), en cuyo estudio el 33,7% de los pacientes con calcificación moderada o severa tenían una tasa de progresión  $\geq 0,3$  m/s al año.

En relación a las características de los sujetos con estenosis aórtica calcificada según el género, no existe mucha evidencia científica al respecto. En nuestro estudio, al comparar entre varones y mujeres se observó una mayor proporción de antecedentes personales de HTA en el grupo de mujeres (87,1% en mujeres vs. 53,1% en varones;  $p = 0,003$ ), estando esto en consonancia con lo observado por Banegas et al. (107) en la población general española a partir de sesenta años (70,0% en mujeres vs. 66,2% en varones;  $p < 0,05$ ), y teniendo como consecuencia una mayor proporción de mujeres en tratamiento con IECA o ARA II y diuréticos que varones. Asimismo, las mujeres presentaron una puntuación más alta en el EuroSCORE, hallazgo esperable pues el género femenino es un ítem incluido en dicha escala de riesgo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres en ninguno de los parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica analizados; a diferencia de lo observado por Aggarwal et al. (31), quienes sí observaron un tamaño inferior del AVA en las mujeres.

En cuanto a los parámetros analíticos, las mujeres presentaban niveles inferiores de creatinina que los varones, y niveles superiores de NT-proBNP. El BNP y el NT-proBNP son parámetros que se pueden ver influidos por diversos factores. En la revisión realizada por Balion et al. (108), evaluaron la asociación del género, entre otras múltiples variables, con los péptidos natriuréticos tipo B, habiendo un número similar de estudios que informaban sobre la existencia de una concentración superior en mujeres y de estudios que al comparar entre varones y mujeres no encontraban diferencias. Sin embargo, los estudios más grandes eran más proclives a mostrar una concentración de péptidos natriuréticos tipo B mayor en mujeres que en varones, estando estos hallazgos en consonancia con lo observado en nuestro estudio.

En cuanto a la calcificación valvular aórtica, el nivel medio obtenido en las mujeres de nuestro estudio fue inferior al obtenido en los varones, tal y como observaron Aggarwall et al. (31) y Clavel et al. en 2013 (109), estando nuestros hallazgos próximos a la significación estadística ( $p = 0,072$ ).

## 5.2. NT-PROBNP

Es bien conocido el papel del NT-proBNP en el reconocimiento de síntomas de insuficiencia cardíaca (20); si bien, su relación con el grado de severidad de la estenosis en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática es menos conocido. Por ello, en el presente trabajo se planteó evaluar la relación existente entre los niveles de NT-proBNP y parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis, observando que, en pacientes con estenosis aórtica calcificada con  $V_{\max Ao} \geq 3,5$  m/s, exclusivamente asintomáticos, existe una relación moderada entre los niveles de NT-proBNP y  $V_{\max Ao}$ , y entre los niveles de NT-proBNP y  $\Delta P_{\text{med}}$ . En cuanto al AVA y AVAi, en el caso de los varones se observó una relación moderada,

mientras que el caso de las mujeres los hallazgos que se observaron no alcanzaron la significación estadística, aunque eran próximos a la misma.

Revisando la literatura científica se puede observar como son muchos los estudios que han analizado la relación de los niveles de BNP y NT-proBNP con la severidad de la estenosis aórtica y el estado funcional del paciente (23-28). En cuanto a la relación con la severidad de la estenosis aórtica, destaca el trabajo realizado por Qi et al. (23) en sujetos sintomáticos y asintomáticos con estenosis aórtica grave (AVAi media:  $0,33 \pm 0,01 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) en el que mostraban una correlación moderada entre los niveles de BNP y NT-proBNP y el AVAi ( $r = -0,56; p \leq 0,001$ , y  $r = -0,52; p \leq 0,001$ , respectivamente), una correlación débil de los niveles de BNP con el  $\Delta P_{\text{med}}$  ( $r = 0,32; p \leq 0,01$ ), siendo la correlación con los niveles de NT-proBNP escasa ( $r = 0,25; p < 0,05$ ). En este mismo sentido, Lim et al. (24) objetivaron, también en pacientes sintomáticos y asintomáticos con estenosis aórtica grave, la existencia de una correlación débil-moderada entre los niveles de BNP y el AVA ( $r = -0,49; p < 0,0001$ ), el  $\Delta P_{\text{med}}$  ( $r = 0,34; p = 0,004$ ), y el  $\Delta P_{\text{max}}$  ( $r = 0,33; p < 0,05$ ). Recientemente, Cimadevilla et al. en 2013 (26) realizaron un estudio con pacientes mayores de 70 años, sintomáticos y asintomáticos, con estenosis aórtica leve, moderada y grave en el que observaron que los niveles de NT-proBNP se incrementaban de acuerdo al grado funcional de la NYHA, y al grado de severidad de la estenosis, definido mediante la  $V_{\text{max Ao}}$ , el  $\Delta P_{\text{med}}$ , y el AVA, siendo estas relaciones débiles ( $r = 0,34$ ,  $r = 0,34$ , y  $r = -0,43$ , respectivamente; todas  $p < 0,0001$ ). Destaca el considerable grado de solapamiento en los niveles de NT-proBNP entre los diferentes grados de severidad de la estenosis de este último estudio. Además, se trata de un grupo de pacientes muy heterogéneo, pues incluye pacientes sintomáticos y asintomáticos, con estenosis aórtica degenerativa, tanto bicúspide como tricúspide, con un amplio rango de severidad de la estenosis.

Los estudios mencionados anteriormente (23, 24, 26) incluían sujetos en diferente clase funcional de la NYHA, aspecto que no se tuvo en cuenta a la hora de calcular el grado de relación existente, y que es preciso tener en consideración ya que los pacientes con mayor grado de severidad de la estenosis, habitualmente presentan un mayor grado de insuficiencia cardíaca, lo que afecta a los niveles de los péptidos natriuréticos (27).

En 2004, Weber et al. (25) realizaron un estudio con pacientes en clase funcional I-IV de la NYHA con estenosis aórtica calcificada de grado leve, moderado y severo, en el que observaron que el NT-proBNP se asociaba de manera independiente a la severidad de la estenosis aórtica, al igual que la clase funcional, el IMV, el índice de masa corporal y la fracción de eyección; siendo NT-proBNP y la clase funcional de la NYHA los mayores predictores de estenosis aórtica grave.

Nuestros hallazgos muestran la relación existente entre los niveles de NT-proBNP y parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica, incluso en pacientes exclusivamente asintomáticos, como demostraron Cemri et al. (28) en sujetos con estenosis aórtica leve-moderada. A diferencia de los trabajos anteriores, el presente estudio es el único que analiza la relación existente en sujetos exclusivamente asintomáticos con estenosis aórtica calcificada con  $V_{\max Ao} \geq 3,5$  m/s, hallando un grado de relación similar al obtenido en los estudios previos (23-26, 28).

Esta relación puede ser explicada en base a que en la estenosis valvular aórtica se produce una obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo que provoca una sobrecarga crónica de presión. Esta sobrecarga crónica de presión induce la expresión significativa de BNP y NT-proBNP (110, 111), y provoca en general hipertrofia ventricular izquierda. Asimismo, son varios los estudios que han mostrado la existencia de una asociación significativa entre los niveles de NT-proBNP y el IMV, en pacientes con estenosis aórtica (23, 25, 27, 112), incluso en pacientes con estenosis aórtica leve-moderada exclusivamente asintomáticos (28).

### 5.3. CALCIFICACIÓN VALVULAR AÓRTICA

La calcificación de la válvula aórtica es el mecanismo intrínseco de rigidez y obstrucción valvular de la estenosis aórtica hoy en día predominante, la estenosis aórtica calcificada (2, 31). Debido a que dicha calcificación puede ser medida con precisión mediante tomografía computarizada, la evaluación de la calcificación valvular aórtica ha generado un interés considerable en los últimos años, tanto por

la relación existente entre ésta y los parámetros estándar de severidad ecocardiográficos, como por su valor pronóstico.

### 5.3.1. Nivel de calcificación valvular aórtica

El nivel medio de calcificación valvular aórtica observado en nuestro estudio fue  $3077 \pm 1199$  UA. Analizando según el género, el nivel medio obtenido en las mujeres fue inferior al obtenido en los varones ( $2719 \pm 1247$  UA vs.  $3364 \pm 1100$  UA, respectivamente), observándose una tendencia a la diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos ( $p = 0,072$ ).

Los valores de calcificación valvular obtenidos en nuestro estudio son bastante superiores a los obtenidos en estudios previos (29, 31, 32, 113). Mohler III et al. (32) en 2006 evaluaron a 66 pacientes con estenosis aórtica (siete de ellos con etiología bicúspide), con un rango del AVA de 0,7 a 1,7 cm<sup>2</sup>, en los que cuantificaron el nivel de calcificación valvular aórtica mediante TCHE, observando un valor promedio de  $1458,4 \pm 1362,2$  UA. En 2013, Aggarwal et al. (31) realizaron un estudio con pacientes sintomáticos y asintomáticos con estenosis aórtica calcificada al menos leve, en los que cuantificaron el grado de calcificación valvular aórtica utilizando TCMD de 16 ó 64 cortes (según el centro de procedencia del paciente), observando un nivel medio de  $2339 \pm 1597$  UA, siendo el valor promedio  $1703 \pm 1321$  UA en mujeres, y  $2694 \pm 1628$  UA en hombres. En 2013, Utsunomiya et al. (113) realizaron un estudio con pacientes asintomáticos con estenosis aórtica calcificada al menos leve ( $V_{\max Ao} \geq 2,5$  m/s), con FEVI > 50%, en los que cuantificaron la calcificación valvular aórtica mediante TCMD de 64 cortes, obteniendo una mediana de 723 UA (rango intercuartílico 356 – 1284). Además, se observó que en los pacientes con valores de calcio igual o superior a la mediana había una mayor proporción de sujetos con estenosis aórtica grave que en aquellos con un valor por debajo de la mediana (63% vs. 6%, respectivamente). En 2014, Clavel et al. (29) realizaron un estudio con pacientes sintomáticos y asintomáticos con estenosis aórtica al menos leve ( $\Delta P_{\text{med}} \geq 15$  mmHg,  $V_{\max Ao} \geq 2,0$  m/s y/o AVA  $\leq 2$  cm<sup>2</sup>), en el que se excluyeron aquellos pacientes con afectación valvular reumática, endocarditis o cardiopatía congénita (salvo válvula aórtica bicúspide). Los autores

analizaron el nivel de calcificación valvular aórtica mediante TCMD de 16 cortes, obteniendo una mediana de 1103 UA (rango intercuartílico 495 – 2028) en mujeres, y 2022 UA (rango intercuartílico 1042 – 3397) en varones.

Existen importantes diferencias en las características de estos estudios respecto al nuestro. Mientras que en nuestro estudio todos los pacientes presentaban estenosis aórtica calcificada al menos moderada ( $V_{\max Ao} \geq 3,5$  m/s), en los estudios citados previamente se incluyeron pacientes con un amplio rango de severidad de la estenosis, y en el estudio de Mohler III et al. (32) y de Clavel et al. (29) incluyeron también estenosis aórtica de etiología congénita. Todos los pacientes de nuestro estudio se encontraban asintomáticos, a diferencia de los pacientes reclutados por Aggarwal et al. (31) y Clavel et al. (29). Además de esto, es preciso comentar la diversidad en cuanto al tipo de tomografía utilizada para cuantificar la calcificación valvular en los diferentes estudios. Tanto en el estudio de Utsunomiya (113) como en el presente estudio se utilizó TCMD de 64 cortes, mientras que Aggarwal et al. (31) utilizaron TCMD de 16 ó 64 cortes, Clavel et al. (29) TCMD de 16 cortes y Mohler III et al. (32) utilizaron TCHE.

Teniendo en cuenta la relación existente entre los parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis y los niveles de calcificación valvular aórtica (31), y dado que los pacientes incluidos en nuestro estudio tienen mayor grado de severidad de la estenosis aórtica que los pacientes incluidos en los estudios mencionados previamente (29, 31, 32, 113), parece esperable que los valores de calcificación valvular aórtica obtenidos en nuestro estudio sean superiores.

En cuanto a la influencia del género en el nivel de calcificación valvular aórtica, nuestros hallazgos están en consonancia con la literatura reciente, en la que, además de Aggarwal et al. (31), quienes observaron niveles inferiores de calcificación valvular aórtica en las mujeres respecto a los hombres, incluso después de ajustar por superficie corporal y por tamaño del anillo aórtico, Clavel et al. en 2013 (109) y 2014 (29) mostraron niveles inferiores de calcificación en las mujeres.

### 5.3.2. Relación entre la calcificación valvular aórtica evaluada mediante TCMD y parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica

Aunque la ecocardiografía es la técnica de elección para evaluar el grado de severidad de la estenosis aórtica, en determinados pacientes tiene sus limitaciones; de ahí el interés por determinar otros parámetros que se relacionen de forma adecuada con la severidad de la estenosis. En el presente estudio se observó la existencia de una relación débil entre  $V_{\max Ao}$ ,  $\Delta P_{med}$ , y AVAi y los niveles de calcificación valvular aórtica, en pacientes con estenosis aórtica de grado moderado-severo, no observándose hallazgos estadísticamente significativos en la relación entre NT-proBNP y AVA.

Revisando los diferentes estudios disponibles, se puede observar como varios de ellos han informado acerca de la existencia de una buena relación entre la calcificación valvular aórtica evaluada mediante tomografía computarizada, y la severidad de la estenosis evaluada mediante ecocardiografía. Tal es el caso del estudio realizado por Messika-Zeitoun et al. (30) en 2004, en sujetos con y sin estenosis aórtica, tanto sintomáticos como asintomáticos, que mostraba la existencia de una fuerte relación entre el grado de calcificación valvular aórtico detectado mediante TCHE y el AVA calculada mediante ecocardiografía ( $r = -0,79$ ;  $p < 0,0001$ ). En esa misma línea, Cueff et al. (18) estudiaron a pacientes con estenosis aórtica (de grado leve a severo) y fracción de eyección superior al 40%, observando en ellos una fuerte relación entre el grado de calcificación valvular aórtico obtenido mediante TCMD de 16 cortes y parámetros hemodinámicos de severidad de la estenosis aórtica ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,001$ , para la  $V_{\max Ao}$ ;  $r = 0,78$ ;  $p < 0,001$ , para el  $\Delta P_{med}$ ; y  $r = -0,63$ ;  $p < 0,001$ , para el AVA). Recientemente, Aggarwal et al. (31) en su estudio realizado con pacientes sintomáticos y asintomáticos, con estenosis aórtica calcificada al menos leve, observaron una fuerte relación entre la calcificación valvular aórtica, evaluada mediante TCMD de 16 ó 64 cortes, y la severidad de la estenosis evaluada mediante la  $V_{\max Ao}$ , el  $\Delta P_{med}$  y el AVAi, tanto en varones como en mujeres (todos  $r > |0,67|$ ;  $p < 0,0001$ ).

Sin embargo, no todos los estudios realizados al respecto han mostrado resultados similares. Cowell et al. (33) evaluaron el grado de relación existente entre la calcificación valvular aórtica, evaluada mediante tomografía computarizada helicoidal multicorte, y la severidad de la estenosis evaluada ecocardiográficamente, en pacientes con estenosis aórtica de grado leve a severo, observando una relación moderada con la  $V_{\max Ao}$ , el  $\Delta P_{\max}$  y el  $\Delta P_{\text{med}}$  ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,0001$  para todos los casos) y una relación escasa con el AVA ( $r = 0,20$ ;  $p = 0,01$ ).

Dentro de los estudios que no han objetivado tanto grado de relación, destaca el realizado por Mohler III et al. (32) en pacientes con estenosis aórtica, con un rango del AVA de 0,7 a 1,7  $\text{cm}^2$ , en el que observaron una correlación débil entre el nivel de calcificación valvular aórtico evaluado mediante TCHE y el AVA evaluada mediante ecocardiografía ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,007$ ). Los resultados mostraron un patrón curvilíneo donde la concordancia más pobre entre el contenido de calcio valvular y el AVA se daba para áreas  $< 1,5 \text{ cm}^2$ .

Como se puede observar, existe controversia respecto al grado de relación existente entre el nivel de calcificación valvular aórtica, evaluado mediante tomografía computarizada, y parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis. Si bien, los estudios que han encontrado una buena relación incluyen sujetos con un amplio rango de severidad de la estenosis (18, 31), incluyendo incluso en algún caso pacientes sin estenosis aórtica (30). La diferencia fundamental entre estos estudios y el que nos ocupa es, que en nuestro caso se trata de pacientes con estenosis aórtica exclusivamente calcificada, con un menor rango de severidad de la estenosis, pues incluye sólo sujetos con  $V_{\max Ao} \geq 3,5 \text{ m/s}$ . Nuestro estudio se centra pues, en los pacientes con un estadio avanzado de la enfermedad (todos los sujetos incluidos en nuestro estudio tenían un AVA  $\leq 1,22 \text{ cm}^2$ ). Cuando se analizan pacientes con estas determinadas características, no existe una buena relación entre los niveles de calcio valvular aórtico y los parámetros ecocardiográficos de severidad de la estenosis aórtica, estando esto en consonancia con lo observado por Mohler III et al. (32), quienes en su artículo observaron que la concordancia más pobre se daba para áreas valvulares  $< 1,5 \text{ cm}^2$ , lo que llevó a los autores a plantear la hipótesis de que el área del orificio valvular aórtico decrece no sólo debido a la acumulación de calcio, sino también a un proceso arterioesclerótico.

### 5.3.3. Utilidad de la TCMD para el diagnóstico de severidad de la estenosis aórtica calcificada

Como se ha comentado previamente, la ecocardiografía es la técnica de elección para evaluar el grado de severidad de la estenosis aórtica. Sin embargo, en ocasiones está limitada por la presencia de una mala ventana ecocardiográfica. Esa mala ventana puede tener como consecuencia una infradetección de los parámetros ecocardiográficos de severidad, lo que puede derivar en una subestimación de la severidad de la estenosis, realizando en ocasiones un diagnóstico incorrecto de estenosis aórtica moderada cuando en realidad se trate de una estenosis aórtica grave, con las consecuencias que de ello se derivan. De ahí el interés creciente por determinar otros parámetros diferentes a los ecocardiográficos habituales que permitan evaluar con precisión la severidad de la estenosis aórtica calcificada.

En nuestro estudio, los análisis de la curva ROC mostraron que el mejor punto de corte para identificar estenosis aórtica grave ( $AVA < 1 \text{ cm}^2$ ) fue el valor 3148 UA. El interés de este punto de corte se basa fundamentalmente en la alta especificidad y el alto VPP del mismo, siendo ambos del 100%. En los pacientes en los que la cuantificación de los parámetros ecocardiográficos de severidad sea limitada o controvertida, un valor de calcificación valvular  $\geq 3148$  UA podría orientar al diagnóstico de estenosis aórtica de grado severo.

El punto de corte obtenido en nuestro estudio, con sus correspondientes valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, está en consonancia con los valores obtenidos por Cueff et al. (18), y que se muestran en la tabla 14.

**Tabla 14.** Valor de diversos puntos de corte de calcificación valvular aórtica para el diagnóstico de estenosis aórtica grave basado en el área valvular aórtica.

	AVC (UA)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Cueff et al. (18)	500	100	31	46	100
	700	98	49	49	98
	1000	94	65	55	94
	1200	91	65	59	92
	1651	82	80	70	88
	2000	62	86	72	79
	3000	57	91	74	72
Presente estudio	3148	52	100	100	33

AVC: calcificación valvular aórtica; UA: unidades arbitrarias; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

#### 5.3.4. Factores predictores de calcificación valvular aórtica

En el presente estudio se identificó el género masculino, los parámetros ecocardiográficos de severidad ( $V_{\max Ao}$ ,  $\Delta P_{\text{med}}$ , AVA y AVAi) y el antecedente de hipertensión arterial como factores predictores independientes de los niveles de calcificación valvular aórtica. Además, en los modelos que incluían AVA o AVAi como parámetro ecocardiográfico de severidad, el antecedente de diabetes mellitus también fue un predictor independiente de los niveles de calcificación valvular. Estos hallazgos están en consonancia con la literatura científica, que muestra que la enfermedad valvular aórtica calcificada es una enfermedad activa, similar a la aterosclerosis, cuyos factores de riesgo son los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad y de lipoproteína-A, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y el tabaquismo (4).

Además, los resultados de nuestro estudio está en consonancia con lo objetivado recientemente por Aggarwal et al. (31) quienes observaron que el género masculino, la edad,  $V_{\max Ao}$ ,  $\Delta P_{med}$ , AVAi y el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo ajustado a la superficie corporal como factores predictores de calcificación valvular aórtica.

#### 5.4. PRONÓSTICO CLÍNICO

Se completó el seguimiento de los 63 pacientes reclutados en nuestro estudio. De ellos, en 19 (30,2%) se indicó cirugía de reemplazo valvular aórtico por aparición de síntomas, no hubo ninguna muerte cardíaca durante el seguimiento, cuatro pacientes (6,3%) fallecieron por causa no cardíaca, y un paciente (1,6%) se intervino de cirugía valvular aórtica de forma electiva. Los 39 (61,9%) pacientes restantes completaron el seguimiento durante 24 meses, no alcanzando ningún evento de interés.

En cuanto a la indicación de cirugía por la aparición de síntomas, los hallazgos son similares a los descritos por Pellikka et al. (41), quienes observaron que un tercio de los pacientes se volvían sintomáticos en el plazo de dos años; y a los descritos por Monin et al. (87), quienes realizaron un estudio con pacientes con estenosis aórtica moderada-grave ( $V_{\max Ao} \geq 3,0$  m/s y/o  $AVA \leq 1,5$  cm<sup>2</sup>) asintomática de diversa etiología, en los que, durante un periodo de seguimiento de 24 meses, se indicó cirugía de reemplazo valvular en el 35,6% de los pacientes por desarrollo de síntomas. Otro aspecto a destacar de nuestro estudio es la ausencia de muertes cardíacas, incluido muertes súbitas, durante el seguimiento, estando estos hallazgos en consonancia con lo observado por Monin et al. (87), en cuyo estudio fallecieron el 2,9% de los pacientes reclutados, todos ellos de muerte no cardíaca, y con la mayoría de los estudios recientes que estiman el riesgo de muerte súbita en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave en  $\leq 1,1\%$  al año (35, 36, 38, 63).

#### 5.4.1. Parámetros ecocardiográficos de severidad hemodinámica

Los hallazgos del presente trabajo muestran que, tanto en el análisis univariado como en el multivariado, una  $V_{\max Ao} > 4,4$  m/s aumentaba el riesgo de desarrollar eventos adversos en el plazo de 24 meses. Estos hallazgos están en consonancia con la evidencia científica disponible (36, 64, 87). Así, Lancellotti et al. (64) observaron que en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave, la presencia de una  $V_{\max Ao} \geq 4,4$  m/s se asociaba a un peor pronóstico en cuanto al desarrollo de síntomas, reemplazo valvular aórtico o muerte (HR 1,6; IC95%: 1,01 - 2,50;  $p = 0,04$ ), siendo la supervivencia libre de eventos a los 24 meses de seguimiento del 30% en los pacientes con  $V_{\max Ao} \geq 4,4$  m/s, frente al 60% en los pacientes por debajo de ese valor. Asimismo, Pellika et al. (36) observaron, también en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave, que aquellos con una  $V_{\max Ao} \geq 4,5$  m/s tenían una mayor probabilidad de cirugía valvular aórtica o muerte cardíaca (HR 1,48; IC95%: 1,20 - 1,81;  $p = 0,0002$ ). Asimismo, Monin et al. (87) observaron que en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave, los niveles de  $V_{\max Ao}$  se asociaban de manera independiente a un pronóstico adverso (muerte por cualquier causa o reemplazo valvular aórtico ante el desarrollo de síntomas o ante una prueba de esfuerzo positiva) a los 24 meses de seguimiento.

En la estenosis aórtica se produce un grado de obstrucción uniforme que está presente desde el momento en que la válvula aórtica se abre hasta el momento en que se cierra (114). Existe una buena correlación general entre  $V_{\max Ao}$  y  $\Delta P_{\text{med}}$ ; si bien, la relación entre ambos depende de la forma de la curva de velocidad, que varía con la gravedad de la estenosis y el flujo (13). Aunque en general,  $V_{\max Ao}$  es el parámetro más reproducible (6, 14) y el más preciso para el seguimiento de la enfermedad y para predecir el pronóstico (4),  $\Delta P_{\text{med}}$  es más representativo de la estenosis aórtica (115), ya que contiene la información respecto a la forma de la curva (116), a diferencia de la  $V_{\max Ao}$  que solo describe un punto de la curva (115).

A pesar de ello, no es mucha la literatura científica disponible que determine la relación entre  $\Delta P_{\text{med}}$  y el pronóstico en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica avanzada con función sistólica conservada. A este respecto, destaca el

estudio realizado por Nistri et al. (116) con sujetos asintomáticos con estenosis aórtica grave, en el que el análisis multivariable reveló que el único parámetro ecocardiográfico predictor independiente de un pronóstico adverso (considerando mortalidad por todas las causas o reemplazo valvular aórtico), era un mayor  $\Delta P_{\text{med}}$  (HR 2,62 por cada 10 mmHg; IC95%: 1,66 - 4,15;  $p < 0,001$ ). Maréchaux et al. (85) realizaron un estudio con pacientes con estenosis aórtica al menos moderada ( $AVA < 1,5 \text{ cm}^2$  y  $AVA_i < 0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), con fracción de eyección conservada, observando que un  $\Delta P_{\text{med}}$  en reposo  $> 35 \text{ mmHg}$  se asociaba de manera independiente a un pronóstico adverso (reemplazo valvular por síntomas o muerte cardiovascular) a los 24 meses de seguimiento (HR 3,60; IC95%: 2,11 - 6,34;  $p < 0,0001$ ). Los resultados del presente trabajo muestran que un  $\Delta P_{\text{med}} \geq 50 \text{ mmHg}$  multiplicaba por 2,87 el riesgo de desarrollar eventos adversos en el plazo de 24 meses. Como se puede observar, el punto de corte del presente estudio es superior al encontrado por Maréchaux et al. (85), si bien, los sujetos incluidos en su estudio tenían un menor grado de severidad de la estenosis aórtica.

#### 5.4.2. Índice de masa ventricular izquierda

Revisando la literatura científica disponible, observamos que son varios los estudios que han analizado el valor pronóstico del IMV en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica. Tal es el caso del estudio realizado por Maréchaux et al. (85) en pacientes con estenosis aórtica de grado moderado y severo, quienes observaron que el IMV se asociaba de manera independiente al desarrollo de eventos en los sujetos con estenosis aórtica de grado severo (HR 1,12 por cada incremento de  $10 \text{ g}/\text{m}^2$ ; IC95%: 1,01 - 1,22;  $p < 0,02$ ); no observando hallazgos estadísticamente significativos al analizar la cohorte completa (HR 1,08 por cada incremento de  $10 \text{ g}/\text{m}^2$ ; IC95%: 1,00 - 1,15;  $p < 0,06$ ).

Cioffi et al. (63) observaron, en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave, que una masa ventricular izquierda inapropiadamente alta (definida como el valor medido de masa ventricular izquierda que excedía el 10% del valor esperado según la altura, el género y el volumen sistólico), se asociaba de manera independiente al desarrollo de eventos cardiovasculares adversos (mortalidad por

todas las causas, reemplazo valvular aórtico, ingreso hospitalario por infarto no fatal y/o insuficiencia cardíaca congestiva). La supervivencia libre de eventos de los sujetos con masa ventricular izquierda apropiada respecto a los sujetos con masa ventricular izquierda inapropiada fue 78% vs. 56% al año, 68% vs. 29% a los tres años, y 56% vs. 10% a los cinco años de seguimiento, respectivamente (todos los valores de  $p < 0,01$ ). El análisis de Cox identificó la masa ventricular izquierda inapropiadamente alta como un predictor independiente de eventos adversos.

En la línea de los estudios anteriores, en el presente trabajo se observó que el IMV se asociaba de manera independiente al desarrollo de eventos adversos. Un valor de  $IMV \geq 170 \text{ g/m}^2$  aumentaba 3,60 veces el riesgo de desarrollar eventos adversos en el plazo de 24 meses. Aunque la hipertrofia ventricular izquierda puede provocar un descenso del estrés de la pared (117), varios estudios han demostrado el impacto negativo de la misma en pacientes con estenosis aórtica (63, 85). La sobrecarga crónica de presión provoca aumento de la masa muscular y disminución del flujo sanguíneo, produciendo isquemia miocárdica, que a su vez provoca disfunción e insuficiencia ventricular izquierda, responsables de la aparición de los síntomas (4).

#### **5.4.3. Tasa de progresión de la velocidad pico de flujo a nivel de la válvula aórtica**

A pesar de no haber observado diferencias estadísticamente significativas en la proporción de sujetos con una tasa de progresión de la  $V_{\max Ao} \geq 0,3 \text{ m/s}$  al año en el grupo que desarrolló eventos respecto al grupo que no los desarrolló, se consideró incluir dicha variable en el análisis de supervivencia, dado que es un hallazgo en el que se basan las guías de práctica clínica para indicar la cirugía de reemplazo valvular aórtico en pacientes con estenosis aórtica (1, 16).

El análisis de supervivencia no mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de eventos en los sujetos con una tasa de progresión  $\geq 0,3 \text{ m/s}$  al año, respecto a aquellos con una tasa de progresión era  $< 0,3 \text{ m/s}$  al año. Es posible que esto sea debido al tamaño muestral. Si bien, del total de

sujetos analizados, en 23 (36,5%) de ellos no fue posible valorar la tasa de progresión por tratarse de casos incidentes de estenosis aórtica; y del resto de pacientes, sólo nueve tenían una tasa de progresión  $\geq 0,3$  m/s al año, lo que hace difícil observar diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la relación entre la progresión hemodinámica y el desarrollo de eventos adversos, son varios los estudios que han mostrado una mayor progresión en la  $V_{\max Ao}$  en los sujetos que desarrollan eventos adversos que en aquellos que no los desarrollan (35, 37). Centrándonos en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática, Rosenhek et al (35) observaron que en estos sujetos, la combinación de calcificación valvular aórtica moderada o severa y una tasa de progresión de la  $V_{\max Ao} \geq 0,3$  m/s al año identificaba a pacientes de alto riesgo de un pronóstico adverso, si bien, el 79% de los pacientes reclutados con estas características murieron o fueron sometidos a cirugía de reemplazo valvular en el plazo de dos años desde el observado incremento.

El punto de corte de tasa de progresión propuesto por Rosenhek et al. (35), se refiere a pacientes con un grado de calcificación valvular aórtico moderado o severo, evaluado ecocardiográficamente, con las limitaciones propias de esta forma de medida, un tanto subjetiva. Además, la extensión de la calcificación valvular aórtica mostró ser un fuerte predictor de eventos adversos en el análisis multivariable, no apareciendo incluida la variable tasa de progresión en dicho análisis. Asimismo, en dicho estudio se incluyeron pacientes con estenosis aórtica de diversa etiología y pacientes con otras valvulopatías hemodinámicamente significativas, lo que pudo influir en los resultados.

Por lo tanto, son necesarias futuras investigaciones que analicen el valor pronóstico de la tasa de progresión en pacientes con estenosis aórtica moderada-grave asintomática, con independencia del nivel de calcificación valvular aórtico, y que valoren el punto de corte propuesto por Rosenhek et al (35) en el año 2000.

#### 5.4.4. Criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda

El electrocardiograma de 12 derivaciones es una herramienta muy atractiva en la valoración de los pacientes con estenosis aórtica, pues es de bajo costo, fácilmente reproducible, ampliamente disponible y es sensible a los cambios estructurales y funcionales del ventrículo izquierdo inducidos tanto por la enfermedad valvular como por la enfermedad vascular (118). De ahí el interés creciente por evaluar el valor predictivo de los hallazgos del electrocardiograma en pacientes con estenosis aórtica, para mejorar la predicción del riesgo en esta población de rápido crecimiento (119-121).

En el presente trabajo se puede observar como la presencia de los criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda definidos por Romhilt y Estes (105), en pacientes con estenosis aórtica calcificada moderada-grave asintomática, aumenta por 2,67 el riesgo de precisar reemplazo valvular aórtico por desarrollo de síntomas en el plazo de 24 meses.

En cuanto a la evidencia científica disponible sobre el valor pronóstico de diversos hallazgos electrocardiográficos en pacientes con estenosis aórtica, destaca el estudio realizado por Greve et al. (120) en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica leve y moderada, quienes objetivaron que la presencia de criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, evaluada mediante los criterios de voltaje de Sokolow-Lyon ( $R_{V5-6} + S_{V1} \geq 3,5$  mV) y los criterios de voltaje-duración de Cornell  $\{[(RaVL + Sv_3) + (6 \text{ mV en mujeres})] \times \text{duración del QRS} \geq 2440 \text{ mV} \times \text{ms}\}$ , predecían, comparado con la ausencia de ambos criterios, un riesgo 5,8 veces mayor de insuficiencia cardíaca, 2,0 veces mayor de reemplazo valvular aórtico, y 2,5 veces mayor del evento combinado infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. En ese mismo estudio, también observaron que la existencia de un patrón electrocardiográfico de sobrecarga ventricular izquierda (definido por inversión de onda T en las derivaciones V4-V6) se asociaba a un riesgo 3,1 veces mayor de infarto de miocardio. Asimismo, recientemente Shah et al. (93) observaron que en pacientes con estenosis aórtica de leve a grave, la existencia de un patrón electrocardiográfico de sobrecarga, definido mediante un descenso del segmento de ST  $\geq 1$  mm de morfología descendente con inversión

asimétrica de la onda T en las derivaciones precordiales laterales, era un predictor independiente de reemplazo valvular aórtico o muerte cardiovascular (HR 2,67; IC95%: 1,35 – 5,27;  $p < 0,01$ ).

En relación a los estudios realizados en pacientes asintomáticos con un estadio avanzado de la enfermedad, destaca el llevado a cabo por Hering et al. (122) en sujetos asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave, quienes observaron que la presencia de criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda, o de alteraciones del segmento ST o de la onda T, tendía a acelerar la progresión clínica, disminuyendo el intervalo de tiempo hasta la manifestación de los síntomas clásicos, si bien, esta disminución no fue estadísticamente significativa. En este mismo sentido, Pellikka et al. (36) realizaron un estudio con pacientes con estenosis aórtica grave, en el que observaron que la presencia de los criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda definidos por Romhilt y Estes (105), predecía el desarrollo de síntomas.

Estos dos últimos estudios muestran semejanzas con los hallazgos obtenidos en el presente trabajo, si bien es cierto, en el de Hering et al. (122) los autores no llegaron a objetivar diferencias estadísticamente significativas; y respecto al estudio de Pellikka et al. (36), presenta como limitaciones que se trata de un estudio retrospectivo, en el que el 21% de los pacientes reclutados fueron sometidos a cirugía de reemplazo valvular, a discreción del médico responsable, pese a estar asintomáticos, lo que pudo afectar a los resultados. Así, el estudio que nos ocupa se presenta como el único trabajo prospectivo realizado con pacientes con estenosis aórtica asintomática moderada-grave de etiología calcificada, que muestra la utilidad del electrocardiograma en la predicción de eventos adversos relacionados con la estenosis.

#### 5.4.5. Calcificación valvular aórtica

A pesar de no haber observado diferencias estadísticamente significativas en el nivel de calcificación valvular aórtico en el grupo que desarrolló eventos frente al que no los desarrolló, se decidió incluir dicha variable en el análisis de supervivencia, debido al interés considerable del valor pronóstico del mismo en los últimos años (29, 30, 35), y a que se trata de un hallazgo en el que se basan las guías de práctica clínica para indicar la cirugía de reemplazo valvular aórtico en pacientes con estenosis aórtica (1).

Los hallazgos del presente estudio no han mostrado que, en pacientes con estenosis aórtica moderada-grave calcificada, el nivel de calcificación valvular aórtico, evaluado mediante TCMD, tenga interés pronóstico.

En el año 2000, Rosenhek et al. (35), observaron que, en pacientes con estenosis aórtica grave asintomática, la extensión de la calcificación valvular aórtica, evaluada mediante ecocardiografía fue un predictor independiente del desarrollo de eventos adversos. La supervivencia libre de eventos de los sujetos sin calcificación valvular o con calcificación leve (pequeños puntos aislados) fue del  $92 \pm 5\%$  al año,  $84 \pm 8\%$  a los dos años, y  $75 \pm 9\%$  a los cuatro años, comparado con el  $60 \pm 6\%$ ,  $47 \pm 6\%$  y  $20 \pm 5\%$  al año, a los dos y a los cuatro años, respectivamente, de los pacientes con calcificación moderada (múltiples puntos de mayor tamaño) o severa (engrosamiento intenso y calcificación de las cúspides). Según los autores, la presencia de una calcificación valvular aórtica moderada o severa, aumentaba 4,6 veces el riesgo de desarrollar eventos adversos en el plazo de 24 meses (HR 4,6; IC95%: 1,6 - 14,0;  $p < 0,01$ ). En este estudio, el grado de calcificación valvular aórtico se basa en una forma de evaluación cualitativa, con un amplio grado de solapamiento entre los grados de calcificación ecocardiográficos, que se relaciona de forma grosera con la calcificación valvular aórtica evaluada mediante tomografía computarizada (30).

Messika-Zeitoun et al. (30) realizaron un estudio en sujetos con y sin estenosis aórtica que evaluaba las implicaciones clínicas del grado de calcificación valvular aórtico detectado mediante TCHE, objetivando que, después de ajustar por edad,

género, síntomas, fracción de eyección y área valvular aórtica, el grado de calcificación valvular aórtico era un predictor independiente de supervivencia libre de eventos, con un *hazard ratio* de desarrollo de eventos de 1,06 por cada incremento de 100 UA (IC95%: 1,02 - 1,10;  $p < 0,001$ ). Recientemente, Clavel et al. (29) realizaron un estudio prospectivo con pacientes sintomáticos y asintomáticos con estenosis aórtica al menos leve, en el que evaluaron el impacto de la carga de calcio valvular aórtico, absoluta y relativa al tamaño del anillo aórtico (densidad de calcio valvular aórtico), obtenida mediante TCMD de 16 cortes, sobre la mortalidad. Después de ajustar por edad, género, enfermedad coronaria, diabetes, síntomas de insuficiencia cardíaca, severidad hemodinámica de la estenosis aórtica, y fracción de eyección, la carga severa de calcio valvular aórtico (HR 1,75; IC95%: 1,04 - 2,92;  $p = 0,03$ ), y la densidad de calcio valvular aórtico severa (HR 2,44; IC95%: 1,37 - 4,37;  $p = 0,002$ ), fueron predictores de mortalidad bajo tratamiento médico, y de mortalidad total (sin tener en cuenta el tipo de tratamiento) incluso tras ajustar por el tiempo hasta el implante valvular.

A pesar del interés creciente del valor pronóstico del calcio valvular en pacientes con estenosis aórtica, no son muchos los estudios que analicen el papel del mismo en sujetos con estenosis aórtica moderada-grave, exclusivamente asintomáticos. Así, Messika-Zeitoun et al. (30) incluyeron en su estudio pacientes con un amplio rango de severidad de la estenosis aórtica (e incluso algún sujeto sin estenosis), entre los que había pacientes sintomáticos y asintomáticos. Asimismo, Clavel et al. (29) realizaron un estudio con pacientes con estenosis aórtica al menos leve, en el que se incluyó pacientes sintomáticos y asintomáticos, en tanto que el 27% de los sujetos tenía síntomas de insuficiencia cardíaca, y entre los pacientes considerados asintomáticos, algunos tenían disnea o angina de esfuerzo con la actividad física vigorosa. Destaca el hecho de que en dicho estudio se consideró evento de interés la mortalidad bajo tratamiento médico, y la mortalidad total con independencia del tratamiento, no considerándose el reemplazo valvular aórtico un evento de interés. Dado que los sujetos incluidos en los estudios de Clavel et al. (29) y Messika-Zeitoun et al. (30) comprenden un amplio rango de severidad de la estenosis, los sujetos tienen valores de calcio muy variables. Clavel et al. (29) analizaron la relación entre la carga de calcio valvular aórtico y la mortalidad, observando que para los valores de calcio valvular aórtico más bajos, la relación

con la mortalidad era lineal, con una pendiente ascendente. Sin embargo, para valores de calcio más altos, incrementos en el nivel de calcificación valvular aórtico no se correspondían con un aumento en el riesgo relativo de mortalidad. Aunque son varios los estudios que han demostrado el valor pronóstico de la calcificación aórtica en pacientes con un amplio rango de severidad de la estenosis, cuando se analizan exclusivamente pacientes con un estadio avanzado de la enfermedad, como ocurre en el presente trabajo, el nivel de calcificación valvular aórtica deja de tener valor predictivo.

#### 5.4.6. NT-proBNP

Los hallazgos del presente trabajo muestran, tanto en el análisis univariado como en el multivariado, que la presencia de unos niveles plasmáticos de NT-proBNP > 700 pg/ml en el momento del reclutamiento aumentaba el riesgo de desarrollar eventos adversos en el plazo de 24 meses.

Estos hallazgos están en consonancia con la evidencia científica disponible sobre el papel pronóstico del NT-proBNP en sujetos asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave (71, 86-88). En 2004, Bergler-Klein et al. (71) realizaron un estudio con pacientes sintomáticos y asintomáticos con estenosis aórtica grave, en el que observaron que los pacientes asintomáticos que desarrollaron síntomas durante el seguimiento tenían basalmente niveles más elevados de BNP y NT-proBNP que aquellos que permanecían asintomáticos. La supervivencia libre de síntomas de los pacientes inicialmente asintomáticos con niveles basales de NT-proBNP < 80 pmol/l fue del 100%,  $88 \pm 7\%$ ,  $88 \pm 7\%$ , y  $69 \pm 13\%$ , a los tres, seis, nueve y 12 meses de seguimiento, respectivamente, frente al frente al  $92 \pm 8\%$ ,  $58 \pm 14\%$ ,  $35 \pm 15\%$ , y  $18 \pm 15\%$ , respectivamente, de los pacientes con NT-proBNP  $\geq 80$  pmol/l ( $p < 0,001$ ). En dicho estudio, NT-proBNP y la fracción de eyección fueron los únicos predictores independientes de supervivencia libre de síntomas durante el seguimiento. En 2009, Monin et al. (87) observaron que en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave, los niveles de BNP se asociaban de manera independiente a un pronóstico adverso a los 24 meses de seguimiento. Recientemente, Farré et al. (86) evaluaron el papel del NT-proBNP en pacientes

asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave, observando que aquellos que basalmente presentaban niveles de NT-proBNP > 515 pg/ml tenían un peor pronóstico, en cuanto a necesidad de cirugía valvular, ingreso hospitalario o muerte durante el seguimiento. La supervivencia libre de eventos al año y a los dos años de seguimiento fue del 93 y el 57% de los pacientes con NT-proBNP < 515 pg/ml frente al 50 y el 31% de los pacientes con NT-proBNP por encima de ese valor.

Cabe destacar que el valor de corte de NT-proBNP con interés pronóstico obtenido en nuestro estudio es muy similar al valor de NT-proBNP de 80 pmol/l (ó 677 pg/ml (123)) que Bergler-Klein et al. (71) obtuvieron en su estudio. Aunque nuestros hallazgos están en consonancia con los de Farré et al. (86), es posible que el diferente punto de corte obtenido por dichos autores esté en relación con que en su estudio incluyeron como evento de interés el ingreso hospitalario por angina, síncope o insuficiencia cardíaca, y la mortalidad por todas las causas, acontecimientos no únicamente atribuibles a la estenosis aórtica.

#### 5.4.7. Análisis multivariable

El análisis de supervivencia multivariable mostró que, en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica con  $V_{\max Ao} \geq 3,5$  m/s, la presencia de  $V_{\max Ao} > 4,4$  m/s, ICC  $\geq 1$  y de NT-proBNP > 700 pg/ml fueron predictores independientes de eventos adversos a los 24 meses de seguimiento.

Nuestros hallazgos son parcialmente similares a los objetivados por Monin et al. (87), quienes propusieron un sistema de puntuación de riesgo para predecir la evolución de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave. En dicho estudio, los autores observaron que había tres parámetros que se asociaban de manera independiente a un pronóstico adverso a los 24 meses de seguimiento:  $V_{\max Ao}$ , BNP y el género femenino. En nuestro trabajo se observó que además de la  $V_{\max Ao}$  y los péptidos natriuréticos tipo B, el ICC se asociaba con el desarrollo de eventos durante el seguimiento.

El interés pronóstico de la variable ICC observado en el análisis multivariable está en consonancia con lo objetivado por Lung et al. (90) en pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave, y por Kearney et al. (91), quienes analizaron el valor pronóstico a largo plazo del ICC ajustado a la edad (92) en pacientes con estenosis aórtica grave, en su gran mayoría sintomáticos. Como se puede observar, en los últimos años han sido varios los estudios que han demostrado la capacidad pronóstica del ICC en pacientes con estenosis aórtica grave, en su gran mayoría sintomáticos. Sin embargo, este estudio es el primero en objetivar el valor pronóstico de dicha variable en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderada-grave.



## **6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**



## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio merece varios comentarios. En primer lugar, una de las principales limitaciones del estudio tiene que ver con el pequeño tamaño muestral. No obstante, se trata de una muestra con características muy concretas, obtenida a partir de la evaluación minuciosa de 216 pacientes reclutados durante un período de 24 meses. En segundo lugar, los puntos de corte de calcificación valvular aórtica sugeridos para el diagnóstico de estenosis aórtica grave se obtuvieron a partir de la muestra total. Sin embargo, habría sido interesante determinar puntos de corte diferentes para hombres y mujeres, pero en nuestro estudio no se pudo realizar dadas las características de la muestra (había escaso número de mujeres con estenosis aórtica moderada). No obstante, Cueff et al. (18) también sugirieron un único conjunto de puntos de corte para la detección de estenosis aórtica grave, con independencia del género. En tercer lugar, mencionar que a lo largo del estudio se modificaron algunos de los instrumentos de medida, pues hubo un traslado de hospital que hizo que se utilizaran dos modelos de ecocardiógrafo y de TCMD diferentes. Finalmente, en cuanto a los diversos parámetros evaluados, la masa y el índice de masa ventricular izquierdo se calculó de acuerdo a fórmulas teóricas, con las limitaciones que tienen, y no con resonancia magnética cardíaca.



## **7. CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1.- Los niveles plasmáticos de NT-proBNP se presentan como una herramienta modesta en la evaluación del grado de severidad de la estenosis aórtica moderada-grave asintomática, no siendo posible obtener un punto de corte que permita diferenciar con precisión entre estenosis aórtica moderada y estenosis aórtica grave, a partir de nuestra muestra. En cuanto al nivel de calcificación valvular aórtica evaluado mediante TCMD, también se presenta como una herramienta modesta en la evaluación del grado de severidad en estos pacientes, aunque en este caso sí ha sido posible obtener un punto de corte con alta especificidad y alto valor predictivo positivo que oriente al diagnóstico de estenosis aórtica de grado severo.

2.- El pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica calcificada asintomática en seguimiento prospectivo es bueno, con una baja incidencia de mortalidad cardíaca, aunque un tercio de los pacientes precisan cirugía de reemplazo valvular aórtico por desarrollo de síntomas a los 24 meses de seguimiento.

3.- En pacientes asintomáticos con estenosis aórtica calcificada moderada-grave, la presencia de  $V_{\max Ao} > 4,4$  m/s, índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 1$  y de NT-proBNP  $> 700$  pg/ml en el momento del reclutamiento son predictores independientes de eventos adversos a los 24 meses de seguimiento.



## **8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal*. 2012;33(19):2451-96.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*. 2003;24(13):1231-43.
3. Ferreira-Gonzalez I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Gonzalez-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. *European journal of preventive cardiology*. 2013;20(6):1022-30.
4. Otto CM, Bonow R. Cardiopatías valvulares. In: Braunwald E, editor. *Tratado de cardiología*. 2. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 1625-712.
5. Rajamannan NM, Gersh B, Bonow RO. Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside--emerging clinical and cellular concepts. *Heart*. 2003;89(7):801-5.
6. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart*. 2000;83(6):721-5.
7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-4.
8. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999;341(3):142-7.
9. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.

10. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316-26.
11. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103(11):1522-8.
12. García-Martín A, Moreno A, Moro C. Síndrome de Heyde. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(1):75-7.
13. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(1):1-25.
14. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):954-70.
15. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):e1-148.
16. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-185.

17. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *European heart journal*. 2008;29(8):1043-8.
18. Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, 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*. 2011;97(9):721-6.
19. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet*. 2003;361(9365):1241-6.
20. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7.
21. Torres-Ramalho P, Araujo JP, Bettencourt P, Moura LM. Natriuretic peptides in aortic stenosis. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2012;31(10):655-60.
22. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, Shirakami G, Miyamoto Y, Yoshimasa T, et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *American heart journal*. 1997;133(3):307-14.
23. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjornerheim R, Endresen K, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *American heart journal*. 2001;142(4):725-32.
24. 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. *European heart journal*. 2004;25(22):2048-53.
25. Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V, et al. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):740-5.

26. Cimadevilla C, Cuffe C, Hekimian G, Dehoux M, Lepage L, Iung B, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in elderly patients with aortic valve stenosis: the COFRASA-GENERAC study. *Heart*. 2013;99(7):461-7.
27. Weber M, Hausen M, Arnold R, Nef H, Moellman H, Berkowitsch A, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis. *Heart*. 2006;92(11):1639-44.
28. Cemri M, Arslan U, Kocaman SA, Cengel A. Relationship between N-terminal pro-B type natriuretic peptide and extensive echocardiographic parameters in mild to moderate aortic stenosis. *Journal of postgraduate medicine*. 2008;54(1):12-6.
29. Clavel MA, 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*. 2014;64(12):1202-13.
30. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2004;110(3):356-62.
31. Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Cuffe C, Malouf J, Araoz PA, et al. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(1):40-7.
32. Mohler ER, 3rd, Medenilla E, Wang H, Scott C. Aortic valve calcium content does not predict aortic valve area. *The Journal of heart valve disease*. 2006;15(3):322-8.
33. Cowell SJ, Newby DE, Burton J, White A, Northridge DB, Boon NA, et al. Aortic valve calcification on computed tomography predicts the severity of aortic stenosis. *Clinical radiology*. 2003;58(9):712-6.
34. Bouvier E, Logeart D, Sablayrolles JL, Feignoux J, Scheuble C, Touche T, et al. Diagnosis of aortic valvular stenosis by multislice cardiac computed tomography. *European heart journal*. 2006;27(24):3033-8.

35. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343(9):611-7.
36. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290-5.
37. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95(9):2262-70.
38. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121(1):151-6.
39. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66(5):1105-10.
40. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-7.
41. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(5):1012-7.
42. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(6):2116-22.
43. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(3):545-50.
44. Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR, Oh JK, Taylor CL, Seward JB. Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. *American heart journal*. 1990;119(2 Pt 1):331-8.
45. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):305-10.

46. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients > or = 60 years of age. *Am J Cardiol.* 2001;87(6):807-9, A9.
47. Kearney LG, Ord M, Buxton BF, Matalanis G, Patel SK, Burrell LM, et al. Progression of aortic stenosis in elderly patients over long-term follow up. *International journal of cardiology.* 2013;167(4):1226-31.
48. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, Sabatini T, Simoncelli U, Gardini A, et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol.* 1992;70(2):229-33.
49. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation.* 2000;101(21):2497-502.
50. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *European heart journal.* 2004;25(3):199-205.
51. Kume T, Kawamoto T, Akasaka T, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(7):914-8.
52. Perkovic V, Hunt D, Griffin SV, du Plessis M, Becker GJ. Accelerated progression of calcific aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron Clinical practice.* 2003;94(2):c40-5.
53. Bahler RC, Desser DR, Finkelhor RS, Brener SJ, Youssefi M. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1999;84(9):1044-8.
54. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Luscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest.* 1993;103(6):1715-9.
55. Kume T, Kawamoto T, Okura H, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, et al. Rapid progression of mild to moderate aortic stenosis in patients older than 80 years. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(11):1243-6.
56. Yilmaz MB, Guray U, Guray Y, Cihan G, Caldir V, Cay S, et al. Lipid profile of patients with aortic stenosis might be predictive of rate of progression. *American heart journal.* 2004;147(5):915-8.

57. Kamalesh M, Ng C, El Masry H, Eckert G, Sawada S. Does diabetes accelerate progression of calcific aortic stenosis? *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(6):723-5.
58. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, Mathieu P, Cartier A, Despres JP, et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2229-36.
59. Ohara T, Hashimoto Y, Matsumura A, Suzuki M, Isobe M. Accelerated progression and morbidity in patients with aortic stenosis on chronic dialysis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2005;69(12):1535-9.
60. Wongpraparut N, Apiyasawat S, Crespo G, Yazdani K, Jacobs LE, Kotler MN. Determinants of progression of aortic stenosis in patients aged > or =40 years. *Am J Cardiol.* 2002;89(3):350-2.
61. Ngo MV, Gottdiener JS, Fletcher RD, Fernicola DJ, Gersh BJ. Smoking and obesity are associated with the progression of aortic stenosis. *Am J Geriatr Cardiol.* 2001;10(2):86-90.
62. Bhattacharyya S, Hayward C, Pepper J, Senior R. Risk stratification in asymptomatic severe aortic stenosis: a critical appraisal. *European heart journal.* 2012;33(19):2377-87.
63. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardì E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart.* 2011;97(4):301-7.
64. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart.* 2010;96(17):1364-71.
65. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation.* 2005;112(9 Suppl):I377-82.
66. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart.* 2001;86(4):381-6.

67. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, Flo C, Rasmussen B, Jensen FT, et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;44(6):289-95.
68. Baumgartner H. Aortic stenosis: medical and surgical management. *Heart.* 2005;91(11):1483-8.
69. Rosenhek R, Maurer G, Baumgartner H. Should early elective surgery be performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis? *European heart journal.* 2002;23(18):1417-21.
70. Malaisrie SC, McCarthy PM, McGee EC, Lee R, Rigolin VH, Davidson CJ, et al. Contemporary perioperative results of isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. *The Annals of thoracic surgery.* 2010;89(3):751-6.
71. Bergler-Klein J, Klar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation.* 2004;109(19):2302-8.
72. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *European heart journal.* 2005;26(13):1309-13.
73. Baumgartner H. Management of asymptomatic aortic stenosis: how helpful is exercise testing? *European heart journal.* 2005;26(13):1252-4.
74. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(6):1e-50e.
75. Otto CM. Timing of aortic valve surgery. *Heart.* 2000;84(2):211-8.
76. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1152-8.
77. Gerber IL, Legget ME, West TM, Richards AM, Stewart RA. Usefulness of serial measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels in asymptomatic patients with aortic stenosis to predict symptomatic deterioration. *Am J Cardiol.* 2005;95(7):898-901.
78. Harada K, Saitoh T, Tanaka J, Shibayama K, Berdejo J, Shiota T. Valvuloarterial impedance, but not aortic stenosis severity, predicts syncope

- in patients with aortic stenosis. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2013;6(6):1024-31.
79. Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP. Management of asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(16):1279-92.
  80. 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.
  81. Zito C, Salvia J, Cusma-Piccione M, Antonini-Canterin F, Lentini S, Oreto G, et al. Prognostic significance of valvuloarterial impedance and left ventricular longitudinal function in asymptomatic severe aortic stenosis involving three-cuspid valves. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1463-9.
  82. Kearney LG, Lu K, Ord M, Patel SK, Profitis K, Matalanis G, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012;13(10):827-33.
  83. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):277-313.
  84. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):972-7.
  85. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *European heart journal*. 2010;31(11):1390-7.
  86. Farré N, Gómez M, Molina L, Cladellas M, Blé M, Roqueta C, et al. Prognostic value of NT-proBNP and an adapted monin score in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Revista espanola de cardiologia*. 2014;67(1):52-7.

87. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Pierard L, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120(1):69-75.
88. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):2016-25.
89. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
90. Lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European heart journal*. 2005;26(24):2714-20.
91. Kearney L, Ord M, Buxton B, Matalanis G, Patel S, Burrell L, et al. Usefulness of the Charlson co-morbidity index to predict outcomes in patients >60 years old with aortic stenosis during 18 years of follow-up. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):695-701.
92. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology*. 1994;47(11):1245-51.
93. Shah AS, Chin CW, Vassiliou V, Cowell SJ, Doris M, Kwok TC, et al. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation*. 2014;130(18):1607-16.
94. Kang DH, Park SJ, Rim JH, Yun SC, Kim DH, Song JM, et al. Early surgery versus conventional treatment in asymptomatic very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121(13):1502-9.
95. Stritzke J, Linsel-Nitschke P, Markus MR, Mayer B, Lieb W, Luchner A, et al. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *European heart journal*. 2009;30(16):2044-53.
96. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of*

- cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 1999;15(6):816-22; discussion 22-3.
97. Roques F, Nashef SA, Michel P, Pinna Pintor P, David M, Baudet E, et al. Does EuroSCORE work in individual European countries? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2000;18(1):27-30.
  98. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2002;22(1):101-5.
  99. de Arenaza DP, Pepper J, Lees B, Rubinstein F, Nugara F, Roughton M, et al. Preoperative 6-minute walk test adds prognostic information to Euroscore in patients undergoing aortic valve replacement. *Heart*. 2010;96(2):113-7.
  100. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(9):968 e1-94.
  101. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
  102. 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*. 2015;28(1):1-39 e14.
  103. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*. 1985;71(6):1162-9.

104. Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1985;72(4):810-8.
105. Romhilt DW, Estes EH, Jr. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *American heart journal*. 1968;75(6):752-8.
106. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
107. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *Journal of hypertension*. 2002;20(11):2157-64.
108. Balion CM, Santaguida P, McKelvie R, Hill SA, McQueen MJ, Worster A, et al. Physiological, pathological, pharmacological, biochemical and hematological factors affecting BNP and NT-proBNP. *Clinical biochemistry*. 2008;41(4-5):231-9.
109. Clavel MA, 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*. 2013;62(24):2329-38.
110. Vanderheyden M, Goethals M, Verstreken S, De Bruyne B, Muller K, Van Schuerbeeck E, et al. Wall stress modulates brain natriuretic peptide production in pressure overload cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(12):2349-54.
111. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):742-8.
112. Gerber IL, Stewart RA, 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.
113. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kitagawa T, Kunita E, Urabe Y, Tsushima H, et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography

- angiography in asymptomatic aortic stenosis: significance of aortic valve calcium score. *International journal of cardiology*. 2013;168(6):5205-11.
114. Geske JB, Cullen MW, Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA. Assessment of left ventricular outflow gradient: hypertrophic cardiomyopathy versus aortic valvular stenosis. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5(6):675-81.
  115. Rajani R, Hancock J, Chambers JB. The art of assessing aortic stenosis. *Heart*. 2012;98 Suppl 4:iv14-22.
  116. Nistri S, Olivotto I, Faggiano P, Antonini-Canterin F, Locantore E, Papesso B, et al. Incremental prognostic value of multiparametric echocardiographic assessment for severe aortic stenosis. *International journal of cardiology*. 2014;172(2):e356-8.
  117. Ozkan A, Kapadia S, Tuzcu M, Marwick TH. Assessment of left ventricular function in aortic stenosis. *Nature reviews Cardiology*. 2011;8(9):494-501.
  118. Greve AM. Risk stratifying asymptomatic aortic stenosis: role of the resting 12-lead ECG. *Danish medical journal*. 2014;61(2):B4793.
  119. Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebo AB, Hammer-Hansen S, et al. Differences in cardiovascular risk profile between electrocardiographic hypertrophy versus strain in asymptomatic patients with aortic stenosis (from SEAS data). *Am J Cardiol*. 2011;108(4):541-7.
  120. Greve AM, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Kesaniemi YA, Nienaber C, Ray S, et al. Clinical implications of electrocardiographic left ventricular strain and hypertrophy in asymptomatic patients with aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. *Circulation*. 2012;125(2):346-53.
  121. Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebo AB, Devereux RB, et al. Impact of QRS duration and morphology on the risk of sudden cardiac death in asymptomatic patients with aortic stenosis: the SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13):1142-9.
  122. Hering D, Piper C, Horstkotte D. Influence of atypical symptoms and electrocardiographic signs of left ventricular hypertrophy or ST-segment/T-wave abnormalities on the natural history of otherwise asymptomatic adults with moderate to severe aortic stenosis: preliminary communication. *The Journal of heart valve disease*. 2004;13(2):182-7.

123. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*. 2006;92(6):843-9.

## **ANEXOS**



## ANEXO I

### ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

<b>Condición</b>	<b>Puntos</b>
<b>Infarto agudo de miocardio</b> (debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en las enzimas y/o en el electrocardiograma)	1
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b> (debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en el examen físico que responden favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén recibiendo éstos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán cómo tales)	1
<b>Enfermedad arterial periférica</b> (incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda, y aquellos con aneurisma de la aorta torácica o abdominal de > de 6 cm de diámetro)	1
<b>Enfermedad cerebrovascular</b> (pacientes con accidente cerebrovascular con mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio)	1
<b>Demencia</b> (pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico)	1
<b>Enfermedad respiratoria crónica</b> (debe existir evidencia en la historia clínica, en el examen físico y en los exámenes complementarios de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma)	1
<b>Enfermedad del tejido conectivo</b> (incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide)	1
<b>Diabetes no complicada</b> (incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta)	1
<b>Diabetes complicada</b> (evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o coma hiperosmolar)	2
<b>Hemiplejia</b> (evidencia de hemiplejia o paraplejia cómo consecuencia de un accidente cerebrovascular u otra condición)	2
<b>Insuficiencia renal crónica moderada a severa</b> (incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida)	2
<b>Hepatopatía crónica leve</b> (sin evidencia de hipertensión portal)	1
<b>Úlcera gastroduodenal</b> (incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras)	1

<b>Tumor o neoplasia sólida</b> (incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas)	2
<b>Leucemia</b> (incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas)	2
<b>Linfoma</b> (incluye todos los linfomas, macroglobulinemia de Waldenström y mieloma)	2
<b>Hepatopatía crónica moderada-severa</b> (con evidencia de hipertensión portal)	3
<b>SIDA</b>	6
<b>Tumor sólido metastásico</b>	6

## ANEXO II

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña., ..... con D.N.I. ....-  
..., siendo mayor de edad, consiento participar voluntariamente en el Proyecto de Investigación « *Nuevos métodos para predecir la gravedad y el pronóstico de la estenosis aórtica calcificada asintomática*», y someterme a las pruebas necesarias y recogida de datos para la realización de dicho proyecto.

DECLARO haber sido informado/a detalladamente, de forma oral y escrita, sobre la actividad a realizar. Del mismo modo, se me ha explicado que la participación en este estudio no supone ningún riesgo especial para mi persona.

Al firmar este documento RECONOZCO que:

- He comprendido la información.
- Se me han dado amplias oportunidades de formular preguntas y que todas las preguntas que he formulado han sido respondidas o explicadas de forma satisfactoria.
- Estoy de acuerdo en participar en esta actividad, siendo consciente de que puedo abandonar en cualquier momento, si así lo deseo, sin que esa decisión tenga consecuencias negativas sobre mi persona.
- Estoy de acuerdo en que los datos generados por esta investigación puedan ser publicados, siempre y cuando, mi identidad no aparezca en dichas publicaciones.

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las exploraciones complementarias a las que se va a someter, pasará a formar parte del fichero automatizado, con la INVESTIGACIÓN como única finalidad.

**Paciente**

Yo DOY  NO DOY  mi consentimiento voluntariamente para ser incluido en este estudio.

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Firma del Paciente

**Investigador**

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Firma del Médico Responsable

---

**Revocación**

Yo, D./Dña.....

Revoco este consentimiento firmado anteriormente y expreso mi deseo de ser excluido del estudio.

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Firma del Paciente

## ANEXO III

### HOJA INFORMATIVA PARA LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO « *Nuevos métodos para predecir la gravedad y el pronóstico de la estenosis aórtica calcificada asintomática* »

La estenosis aórtica consiste en una obstrucción localizada a nivel de la válvula aórtica, muy frecuente en la población de los países desarrollados.

El objetivo de este estudio es llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de un grupo de pacientes con estenosis aórtica calcificada moderada-grave asintomática, realizando en ellos diversas pruebas que nos permitan identificar factores que afecten al pronóstico de dicha patología. Las pruebas que se van a realizar son las siguientes:

- Ecocardiograma transtorácico: es un método de diagnóstico no invasivo que utiliza los ultrasonidos para obtener una imagen de la estructura y función del corazón en movimiento. La imagen se obtiene utilizando un aparato que se coloca superficialmente al tórax del paciente. No supone ningún riesgo para el paciente. Muy ocasionalmente, el paciente puede presentar reacciones adversas a causa del gel que se aplica (reacción cutánea...).
- Electrocardiograma: es un procedimiento sencillo no invasivo que sirve para evaluar la actividad del corazón. No supone ningún riesgo ni efecto secundario para el paciente.
- Analítica sanguínea: se obtiene mediante una extracción sanguínea. Es una técnica sencilla; aunque ocasionalmente puede tener complicaciones leves como la producción de un hematoma en la piel.
- Tomografía computarizada multidetector (TCMD): es un método de diagnóstico rápido, no invasivo que no utiliza contraste. Utiliza una dosis baja de rayos X para el procedimiento, por lo que existe la posibilidad infrecuente de patologías tumorales como consecuencia de la exposición excesiva a la radiación.

Usted seguirá sus revisiones habituales por su cardiólogo habitual (en la Consulta de Cardiología), sin que la inclusión en este estudio influya en ningún momento. Durante los dos años de duración previstos del estudio es posible que contactemos con usted a fin comprobar si ha acontecido alguno de los eventos considerados en el estudio.



## ANEXO IV

### COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Servicio: Cardiología

Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena

Ha diseñado el protocolo de estudio titulado: «*Nuevos métodos para predecir la gravedad y el pronóstico de la estenosis aórtica calcificada asintomática*»

Y se compromete a:

- Que el proyecto respete las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.
- Participar como investigador principal en este estudio.
- Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio clínico, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.
- Que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica.
- Respetar las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguir las normas de buena práctica clínica en su realización.
- Que los colaboradores que necesita para realizar el estudio propuesto son idóneos.

En Cartagena, a ..... de ..... de .....

D.

Investigador Principal



## ANEXO V

### EUROSCORE

*(European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)*

Factor de riesgo	Definiciones EuroSCORE	Puntos
Edad (años)	60-64	1
	65-69	2
	70-74	3
	75-79	4
	80-84	5
	85-89	6
	90-94	7
	≥ 95	8
Sexo	Mujer	1
Enfermedad pulmonar crónica	Uso prolongado de broncodilatadores o esteroides para la enfermedad pulmonar	1
Arteriopatía extracardíaca	Claudicación, oclusión carotídea o estenosis > 50 %, intervención previa o planificada de la aorta abdominal, arterias de las extremidades o carótidas	2
Disfunción neurológica	Afectación severa de la marcha o del funcionamiento diario	2
Cirugía cardíaca previa	Requiere apertura del pericardio	3
Creatinina sérica	> 200 µmol/l preoperatoria*	2
Endocarditis activa	Paciente todavía en tratamiento antibiótico para la endocarditis en el momento de la cirugía	3
Estado preoperatorio crítico	Taquicardia ventricular, fibrilación o muerte súbita abortada, masaje cardíaco preoperatorio, ventilación preoperatoria, soporte inotrópico preoperatorio, balón de contrapulsación intraaórtico, insuficiencia renal aguda preoperatoria (anuria u oliguria < 10 ml/h)	3
Angina inestable	Angina de reposo que requiere nitratos intravenosos hasta la entrada en la sala de anestesia	2
Disfunción del VI	Moderada (FEVI 30 – 50 %)	1
	Importante (FEVI < 30%)	3
IM reciente	< 90 días	2
Hipertensión pulmonar	Presión arterial pulmonar sistólica > 60 mmHg	2
Emergencia	Se realizó cuando fue remitido antes del inicio del siguiente día laboral	2

Diferente de una CDAC aislada	Procedimientos cardíacos mayores diferentes de, o además de, una CDAC	2
Cirugía de la aorta torácica	Por afecciones en la aorta ascendente, descendente o cayado aórtico	3
Rotura septal postinfarto		4

CDAC: cirugía de derivación aortocoronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: infarto de miocardio; VI: ventrículo izquierdo.

\*Creatinina: >200  $\mu\text{mol/l}$  = 2,26 mg/dl

## ANEXO VI

### SISTEMA DE PUNTUACIÓN ROMHILT-ESTES

- 4 puntos → Diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda probable.
- ≥ 5 puntos → Diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda definitiva.

Criterio	Puntos
Criterios de voltaje:	3
· R u onda S en cualquier derivación de los miembros ≥ 2,0 mV (20 mm)	
· S en V1 o S en V2 ≥ 3,0 mV (30 mm)	
· R en V5 o R en V6 ≥ 3,0 mV (30 mm)	
Cambios típicos en la onda ST-T de hipertrofia ventricular izquierda:	
· Recibiendo digital	1
· No recibiendo digital	1
	3
Anormalidad auricular izquierda:	
Deflexión de la onda P en V1 de ≥ 1 mm en profundidad con una duración ≥ 40 ms (0,04 s)	3
Desviación del eje a la izquierda ≥ -30°	2
Duración del QRS ≥ 90 ms	1
Deflexión intrinsecoide en V5 o V6 ≥ 50 ms (0,05 s) *	1

\*La deflexión intrinsecoide es definida como el intervalo entre el comienzo del QRS y el pico de la onda R.

