



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**Pronóstico de la Estenosis Valvular Aórtica Grave
en su Contexto Epidemiológico Actual:
Utilidad de la Prueba de la Marcha
de los 6 Minutos y del NT proBNP**

D^a Irene Azenaia García-Escribano García

2017



UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**PRONÓSTICO DE LA ESTENOSIS VALVULAR
AÓRTICA GRAVE EN SU CONTEXTO
EPIDEMIOLÓGICO ACTUAL: UTILIDAD DE LA
PRUEBA DE LA MARCHA DE LOS 6 MINUTOS Y
DEL NT PROBNP**

Directores:

Dr. D. Juan Antonio Castillo Moreno

y

Dr. D. Federico Soria Arcos

Doctoranda:

D^a Irene Azenaia García-Escribano García

ÍNDICE

	PÁGINA
ÍNDICE	5
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	8
SIGLAS Y ABREVIATURAS	9
AGRADECIMIENTOS	11
1. INTRODUCCIÓN	15
2. ESTADO DE LA CUESTIÓN	21
2.1. Conocimiento actual acerca del origen y el curso de la estenosis aórtica	23
2.1.1. Etiología y epidemiología	23
2.1.2. Patogenia	24
2.1.3. Fisiopatología	28
2.1.4. Manifestaciones clínicas	29
2.1.5. Diagnóstico	31
<i>2.1.5.1. Exploración física</i>	31
<i>2.1.5.2. Técnicas de imagen</i>	32
2.1.6. Historia natural de la estenosis aórtica calcificada	33
2.2. Manejo del paciente con estenosis aórtica grave: herramientas pronósticas y tratamiento	40
2.2.1. Utilidad de las exploraciones complementarias en la valoración pronóstica del paciente con EA grave	40
<i>2.2.1.1. Ecocardiografía y otras técnicas de imagen</i>	40
<i>2.2.1.2. Prueba de esfuerzo</i>	41
<i>2.2.1.3. Prueba de la marcha de los 6 minutos</i>	46
<i>2.2.1.4. Marcadores bioquímicos</i>	48
2.2.2. Tratamiento	53
<i>2.2.2.1. Elección del procedimiento</i>	55
<i>2.2.2.2. Cambio de paradigma en el tratamiento de la EA tras la introducción de la TAVI</i>	56
<i>2.2.2.3. Manejo actual en el paciente anciano</i>	58
3. HIPÓTESIS	61
4. OBJETIVOS	65
5. MATERIAL Y MÉTODOS	69
5.1. Diseño del estudio	71
5.2. Muestreo y población de estudio	71

5.3. Recogida de datos	72
5.4. Variables recogidas	75
5.5. Seguimiento	80
5.6. Análisis estadístico	81
6. RESULTADOS	83
6.1. Características de la muestra	85
6.1.1. Parámetros extraídos de la evaluación clínica	85
6.1.2. Parámetros extraídos de las exploraciones complementarias	87
6.1.3. Características de la muestra en función de la estrategia de manejo terapéutico escogida	89
6.2. Eventos durante el seguimiento en la población global	94
6.3. Evaluación de la utilidad pronóstica de la prueba de la marcha de los 6 minutos y del NT proBNP en los pacientes con EA	99
6.3.1. Características de la muestra de pacientes que realizaron la PM6M	99
6.3.2. Eventos durante el seguimiento en los pacientes que realizaron la PM6M	101
6.3.3. Utilidad pronóstica de la prueba de la marcha de los 6 minutos y del NT proBNP	102
7. DISCUSIÓN	113
7.1. Perfil clínico de la población con EA grave	115
7.2. Estrategias de tratamiento: escenario actual e influencia en el pronóstico	117
7.3. Utilidad de la PM6M en pacientes con EA grave	121
7.4. Utilidad del NT proBNP en pacientes con EA grave	130
7.5. Evaluación integradora del pronóstico de los pacientes con EA	133
7.6. Limitaciones del estudio	134
7.7. Perspectivas clínicas	136
8. CONCLUSIONES	139
BIBLIOGRAFÍA	143
ANEXO 1. PROYECCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESPAÑA EN LAS PRÓXIMAS DÉCADAS	161
ANEXO 2. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	164

ÍNDICE DE TABLAS

	PÁGINA
Tabla 1. Factores asociados a una rápida progresión de la estenosis aórtica	39
Tabla 2. Índice de Comorbilidad de Charlson	74
Tabla 3. Índice de funcionalidad de Katz	75
Tabla 4. Características clínicas basales de la población	86
Tabla 5. Características basales de la población extraídas de las exploraciones complementarias	88
Tabla 6. Características clínicas basales de la población en función de la estrategia de tratamiento realizada	91
Tabla 7. Características basales de la población extraídas de las exploraciones complementarias en función de la estrategia de tratamiento realizada	92
Tabla 8. Características basales de la población en función de la presencia de eventos	95
Tabla 9. Características clínicas basales de de los pacientes que realizaron la PM6M frente a las de la población global	100
Tabla 10. Características basales extraídas de las exploraciones complementarias de los pacientes que realizaron la PM6M frente a las de la población global	101
Tabla 11. Distribución de DPM6 según las características de la población	103
Tabla 12. Predictores de mortalidad por cualquier causa o ingreso de causa cardiaca en el análisis univariable	104
Tabla 13. Predictores de mortalidad por cualquier causa o ingreso de causa cardiaca en el análisis multivariable (considerando la DPM6 como variable continua)	105
Tabla 14. Predictores de mortalidad por cualquier causa o ingreso de causa cardiaca en el análisis multivariable (considerando la DPM6 como variable categórica)	105
Tabla 15. Puntuación asignada a las variables asociadas de forma independiente con el pronóstico	109
Tabla 16. Distribución del número de eventos en cada categoría de riesgo	109
Tabla 17. Estudios que evalúan la prueba de esfuerzo en pacientes con estenosis aórtica	123
Tabla 18. Estudios que evalúan la prueba de la marcha de los 6 minutos en pacientes con estenosis aórtica	129

ÍNDICE DE FIGURAS

	PÁGINA
Figura 1. Curso de la estenosis valvular aórtica en adultos	36
Figura 2. Comorbilidades por aparatos	87
Figura 3. Puntuación obtenida en las escalas de comorbilidad y riesgo quirúrgico en función de la estrategia de manejo terapéutico realizada	93
Figura 4. Proporción de pacientes dependientes para al menos una actividad básica de la vida diaria en función de la estrategia de manejo terapéutico realizada	93
Figura 5. Flujo de pacientes y tasas de ingreso de causa cardíaca y de mortalidad durante el seguimiento en función de la estrategia de manejo terapéutico realizada	97
Figura 6. Supervivencia acumulada en función de la estrategia de manejo terapéutico realizada	98
Figura 7. Supervivencia acumulada en función de la DPM6 con respecto a la mediana	106
Figura 8. Supervivencia acumulada en función de la presencia de activación del NT proBNP	107
Figura 9. Supervivencia acumulada en función de la presencia de síntomas	108
Figura 10. Distribución dentro de cada categoría de riesgo en función de la ausencia o presencia de eventos	110
Figura 11. Supervivencia libre de eventos acumulada en función de la puntuación resultante de la suma de las variables “DPM6<330m”, “activación del NT proBNP” y “síntomas”	111

SIGLAS Y ABREVIATURAS

Abreviatura	Descripción
ACC	Colegio Americano de Cardiología
AD	Aurícula derecha
AHA	Sociedad Americana de Cardiología
AI	Aurícula izquierda
ARA II	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
AVA	Área valvular aórtica
BNP	Péptido natriurético tipo B
DE	Desviación estándar
DPM6	Distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos
DTDVI	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
DTSVI	Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo
EA	Estenosis aórtica
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ERC	Enfermedad renal crónica
ETT	Ecocardiograma transtorácico
Euroscore	“European System for Cardiac Operation Risk Evaluation”
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
FG	Filtrado glomerular
Hb	Hemoglobina
HR	“Hazard ratio”
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia cardiaca
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal

IMV	Índice de masa ventricular
IVS	Índice de volumen sistólico del ventrículo izquierdo
INE	Instituto nacional de estadística
IVA	Implante valvular aórtico
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
Lp (a)	Lipoproteína a
NT proBNP	Fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B
NYHA	“New York Heart Association”
PCR	Proteína C reactiva
PM6M	Prueba de la marcha de los seis minutos
PP	Pared posterior
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar
RIQ	Rango intercuartílico
RMN	Resonancia magnética
SC	Superficie corporal
SIV	Septo interventricular
STS score	“Society of thoracic surgery score”
TAVI	Implantación valvular aórtica transcatóter
TC	Tomografía computarizada
TSVI	Tracto de salida del ventrículo izquierdo
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
V_{máx} Ao	Velocidad máxima transvalvular aórtica
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
Zva	Impedancia valvuloarterial

Nota: Las abreviaturas relativas a unidades de medida no han sido incluidas en esta relación puesto que existen normas internacionales que regulan su uso.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han participado de alguna manera en el desarrollo de este proyecto.

A mis pacientes, principio y fin últimos de mi trabajo. Gracias por tantos momentos de satisfacción.

A Juan Antonio Castillo Moreno, que me invitó a descubrir la importancia de la investigación en nuestra profesión. Gracias por contar conmigo y por guiarme a lo largo de esta andadura, prestándome tu ayuda en todo momento.

A Federico Soria Arcos, que ha puesto al servicio de este proyecto su experiencia investigadora y docente. Gracias por tu supervisión y valiosos consejos.

A todos mis compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Santa Lucía, médicos y personal de enfermería, y en especial a la Unidad de Imagen Cardíaca. Gracias por haberme enseñado y por haberme ayudado de manera totalmente desinteresada.

A Pedro García Urruticoechea, mi tutor y amigo. Gracias por motivar a tus residentes y hacernos creer que escogimos la mejor especialidad. Gracias por presentarme a mis primeros pacientes, por hacerme reflexionar y tomar decisiones “como si fuera la única cardióloga del Mundo” y por generar tan buen ambiente de trabajo.

A mis compañeros residentes, que durante cinco años han convertido el hospital en un hogar lleno de buenos amigos. Me gustaría hacer especial mención a Leticia, Derek, Pepe, Rosa y Juanjo, por su ayuda altruista en la recogida de los datos para este trabajo.

A Pepe, con quien compartí mi primer día y unos cuantos más en el mundo de la Cardiología. Gracias por creer en el compañerismo, por haber afrontado junto a mí las dudas y los miedos que conlleva nuestra profesión y sobre todo por mantener este vínculo especial más allá de la residencia.

A Pablo, a quien la Cardiología puso en mi camino. Gracias por escoger esta especialidad y por escogerme a mí. Compartir contigo mi día a día es un privilegio. No cabe duda de que tu ayuda, tu motivación y tus aportaciones han resultado fundamentales para poder concluir este trabajo.

A mis padres, que son mi apoyo incondicional. Gracias por las horas que habéis dedicado para convencerme de que soy capaz. Gracias por vuestro cariño infinito, por haber sabido inculcarme la inquietud por el conocimiento y transmitirme vuestra pasión y respeto por el trabajo.

A mi hermana, a la que recibí como el mejor regalo tras esperar con impaciencia durante casi ocho años. Gracias por acompañarme en la vida y por las largas tardes y noches de mesa de estudio compartida durante la elaboración de esta tesis.

A mis abuelos, personas humildes con grandes valores, que me han inculcado la importancia del esfuerzo. Gracias por cuidarme, por haberme concedido el privilegio de crecer a vuestro lado y de disfrutaros durante tanto tiempo, aunque nunca es suficiente.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica (EA) es actualmente la valvulopatía más frecuente en el mundo occidental. La prevalencia de esta enfermedad aumenta con la edad y se prevé que su importancia en nuestro entorno continúe incrementándose en el futuro debido al progresivo envejecimiento de la población. De hecho, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), se estima que en 2050 habrá en torno a 44 millones de personas residiendo en España, de las cuales el 35.3% serán mayores de 65 años y el 13.7% superará los 80 años (anexo 1). Los cambios epidemiológicos acontecidos a lo largo de las últimas décadas en torno a la EA han sido considerables, observándose un claro declive de las valvulopatías asociadas a la fiebre reumática y una paralela preponderancia de la etiología calcificada (1,2). En este contexto, las características clínicas de los pacientes con EA difieren cada vez más de las descritas clásicamente por la literatura. En la práctica clínica se percibe que la edad media de nuestros pacientes y su comorbilidad va “in crescendo”, lo cual lleva implícito situaciones clínicas de mayor complejidad. Existen estudios recientes que han pretendido aproximarse a la historia natural de la EA en su contexto actual (3). No obstante, la mayoría de estos trabajos analizan poblaciones seleccionadas, procedentes de ensayos clínicos realizados en hospitales terciarios con servicio de Cirugía Cardíaca y/o programa de implantación valvular aórtica transcatóter (TAVI) y por tanto, las conclusiones extraídas probablemente no sean del todo extrapolables a la población general de pacientes con EA.

Clásicamente se ha descrito que el pronóstico de la EA es bueno durante su fase asintomática, pero se envilece de forma drástica tras la aparición de los síntomas

(4,5). De hecho, la presencia de síntomas, representados por la triada “disnea, síncope y angina”, refleja una fase avanzada de la enfermedad y se ha relacionado de forma independiente con una reducción significativa de la supervivencia de estos pacientes. De acuerdo con esta observación, la comunidad científica establece y recoge en las guías de práctica clínica que la presencia de síntomas constituye una indicación clara de implante valvular aórtico (IVA) en pacientes con EA grave (6,7). El IVA quirúrgico o transcatóter es el único tratamiento que ha demostrado resultar efectivo en la EA grave. Sin embargo, en los últimos años se ha constatado que en la práctica clínica real una proporción no desdeñable de pacientes con indicación de IVA son finalmente tratados de forma conservadora, a pesar de que esta estrategia se ha asociado con un pronóstico funesto. No obstante, siguen existiendo determinados escenarios en los que la elección del manejo más apropiado continúa siendo controvertida (8,9). De hecho, los pacientes ancianos y pluripatológicos, cada vez más prevalentes, constituyen uno de los grupos más complejos, ya que con frecuencia se encuentran infrarrepresentados o excluidos de los estudios que sientan las bases de las recomendaciones actuales.

Por otra parte, generalmente los síntomas de la EA aparecen inicialmente desencadenados por el esfuerzo físico y no es infrecuente que los pacientes limiten sus actividades cotidianas de manera inconsciente, generándose una impresión subjetiva errónea acerca de su capacidad funcional. De ahí que en muchos casos resulte difícil establecer el punto de inflexión en el pronóstico de la enfermedad y suponga un reto explicar la variabilidad interindividual vislumbrada con frecuencia en su curso clínico. Durante las últimas décadas, numerosos investigadores han invertido sus esfuerzos en tratar de encontrar marcadores objetivos que añadan información pronóstica y permitan identificar subgrupos de riesgo.

La prueba de esfuerzo es actualmente la principal herramienta a nuestro alcance capaz de proporcionar información acerca del pronóstico de los pacientes con EA

grave. Su realización está recomendada en pacientes con EA grave asintomáticos o en los que existan dudas razonables acerca de la presencia de síntomas (6,7). No obstante, debido a la edad avanzada de los pacientes y a las limitaciones físicas que ésta conlleva, no siempre resulta posible realizar una prueba de esfuerzo apropiada que permita extraer información útil (10). La prueba de la marcha de los seis minutos (PM6M) constituye una alternativa validada para la valoración de la capacidad funcional y puede considerarse una prueba más accesible, que además ha demostrado su utilidad pronóstica en los pacientes con IC (11,12). La PM6M también ha demostrado ser factible y segura en pacientes con EA grave y su resultado se ha relacionado con la evolución postoperatoria de los pacientes sometidos a IVA quirúrgico o transcáteter (13,14). A pesar de ello, hasta ahora no se ha evaluado su utilidad en la estratificación del riesgo de la población global con EA grave.

De forma paralela, el conocimiento cada vez más profundo de los complejos mecanismos patogénicos implicados en la EA ha motivado un creciente interés por el estudio de los marcadores bioquímicos. Aunque se han identificado numerosas moléculas participantes, la mayoría de ellas no han sido validadas clínicamente y no está disponibles en la práctica habitual. Sin embargo, los péptidos natriuréticos son marcadores ampliamente estudiados y su uso está plenamente establecido en el campo de la insuficiencia cardíaca (15,16). El péptido natriurético tipo B (BNP) y su fracción N-terminal (NT proBNP) también han demostrado correlacionarse con la severidad de la EA y el estatus sintomático (17–19). Sin embargo, su relación con el pronóstico de la enfermedad ha sido discutida en algunos escenarios (18,20) y, aunque la evidencia acerca de dicha asociación es cada vez más potente (21), existen matices interesantes e este respecto.

El presente estudio ha sido diseñado con el propósito de definir las características clínicas de una población no seleccionada de pacientes con EA grave y describir su evolución. Por otra parte, en un intento de identificar instrumentos que permitan

una estratificación objetiva del pronóstico de estos pacientes, decidimos evaluar la utilidad de dos herramientas de fácil acceso en nuestro entorno: la PM6M y los niveles de NT proBNP.

2. ESTADO DE LA CUESTIÓN

2. ESTADO DE LA CUESTIÓN

2.1. Conocimiento actual acerca del origen y el curso de la estenosis aórtica.

2.1.1. Etiología y epidemiología

Existen tres causas primarias de EA:

- EA congénita, desarrollada sobre una válvula morfológicamente anómala (unicúspide o bicúspide en la mayoría de los casos) que sufre un proceso de calcificación.
- EA reumática, debida a cambios histológicos secundarios a la enfermedad reumática, que a menudo también afectan a la válvula mitral. Continúa siendo la forma más frecuente de EA a nivel mundial.
- EA degenerativa o calcificada. Es la forma más prevalente en Europa y Norteamérica.

Se han descrito causas secundarias de EA, mucho menos frecuentes, relacionadas con enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la alcaptonuria, la enfermedad de Paget o desórdenes metabólicos como la enfermedad de Fabry.

Aunque a nivel mundial la EA de origen reumático continúa siendo la más frecuente, la EA calcificada sobre válvula tricúspide o bicúspide es actualmente la más prevalente en Europa y Norteamérica (22). El balance entre la anatomía

tricúspide y la bicúspide en pacientes con EA varía en función de la edad, de tal modo que la mayoría de pacientes menores de 70 años sometidos a IVA por EA tienen una válvula aórtica bicúspide, mientras que por encima de esta edad es más común encontrar válvulas tricúspides (23).

En el año 2001, el programa “The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease” reclutó de forma prospectiva a 5001 pacientes en 25 países de Europa. De los 3547 pacientes incluidos con enfermedad valvular moderada o grave sobre válvula nativa, el 33.9% padecían EA y en el 81.9% de los casos de este grupo la etiología era degenerativa.

El envejecimiento progresivo de la población en los países desarrollados explica la preponderancia de la etiología calcificada. En el “Tromsøstudy”, un estudio de cohortes desarrollado en Noruega y publicado en 2013, se incluyeron 164 pacientes con EA y se demostró una relación consistente entre la prevalencia de esta enfermedad y la edad. La prevalencia de EA fue del 0.2% en la cohorte de individuos de 50 a 59 años, del 1.3% en pacientes de 60 a 69 años, del 3.9% en los de 70 a 79 años y del 9.8% en los de 80 a 89 años (24). La EA es por tanto la valvulopatía más frecuentemente diagnosticada en pacientes ancianos (25) y la primera causa de cirugía cardíaca en octogenarios (26).

2.1.2. Patogenia

La enfermedad valvular aórtica calcificada abraza el espectro que se extiende desde la esclerosis aórtica hasta la estenosis aórtica grave y se caracteriza por el engrosamiento y la calcificación de los velos aórticos en ausencia de enfermedad reumática. Aunque inicialmente fue atribuida exclusivamente a la degeneración valvular asociada a la edad, se ha constatado que no todos los pacientes ancianos sufren dicha afectación, lo cual indica que existen otros factores predisponentes

implicados. Estudios prospectivos han puesto de manifiesto que la progresión desde la esclerosis aórtica hasta la estenosis se produce en uno de cada ocho pacientes, alcanzando la severidad en uno de cada 64 pacientes (27). Estas variaciones interindividuales apoyan la etiología multifactorial de esta enfermedad. Los estudios más recientes sugieren la participación activa de procesos inflamatorios en los que intervienen mediadores humorales y bioquímicos, que favorecen el depósito de lipoproteínas, la calcificación activa y la estimulación del sistema renina-angiotensina.

Diversos agentes, ya descritos en el remodelado vascular propio de los procesos ateroscleróticos, han sido a su vez relacionados con el remodelado de la válvula aórtica, principalmente en sus estadios iniciales. De hecho, ambos procesos poseen factores de riesgo en común. En el “Cardiovascular Health Study”, estudio poblacional prospectivo realizado en pacientes mayores de 65 años, la esclerosis aórtica se asoció con la edad, el sexo masculino, la hipertensión arterial (HTA) y la inhalación de tabaco (28). Por su parte, el “Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis” demostró que el síndrome metabólico o la diabetes mellitus tipo 2 son factores de riesgo independientes para el desarrollo de EA(29). La progresión de la valvulopatía se ha relacionado con concentraciones elevadas de LDL, con el hábito tabáquico, la HTA, la diabetes mellitus tipo 2 y el índice de masa corporal (IMC) (30). Las alteraciones del metabolismo mineral o la enfermedad renal crónica (ERC) avanzada también parecen aumentar la prevalencia y acelerar la progresión de la enfermedad (31,32).

La presencia de esclerosis aórtica se asocia con un aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares del 50% (33). El “Cardiovascular Health Study” mostró en este mismo sentido un incremento del 40% del riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM) y del 50% del riesgo de muerte cardiovascular en los pacientes con enfermedad valvular aórtica sin diagnóstico previo de enfermedad coronaria (28). Como consecuencia, la enfermedad valvular aórtica calcificada se

ha considerado en los últimos años como un posible marcador del proceso aterosclerótico subyacente.

El desencadenante común a ambas entidades consiste en el daño endotelial ocasionado por el estrés mecánico generado por el flujo sanguíneo, el cual se hace más patente en el caso de las válvulas bicúspides. En términos generales, la lesión inicial, que suele producirse sobre la superficie aórtica de las cúspides, donde el flujo es más turbulento, permite el paso de partículas lipídicas altamente citotóxicas al espacio subendotelial. Esto desencadena el proceso inflamatorio, con la subsecuente expresión de moléculas de adhesión (selectina E, molécula intercelular de adhesión 1, molécula de adhesión vascular 1, etc) que atraen a este foco macrófagos, linfocitos T y células espumosas, que a su vez producen citoquinas proinflamatorias, como el TGF- β 1 o la IL-1. De este modo se estimula la producción de metaloproteinasas, que degradan la matriz extracelular, y se promueve la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos secretores de colágeno, conduciendo así a la fibrosis valvular. La transformación de los miofibroblastos en osteoblastos contribuye a la aparición temprana de la microcalcificación, que progresa estimulada por factores osteoblásticos y acelerada por la angiogénesis, suponiendo un aumento gradual de la rigidez valvular y por tanto de la severidad de la estenosis. En definitiva, los procesos que regulan la activación linfocitaria, la degradación del colágeno y la calcificación son los principales implicados en la progresión de la enfermedad valvular aórtica calcificada.

En la patogenia de la enfermedad valvular aórtica calcificada se han identificado alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), de la angiotensina II y del receptor de la angiotensina I. De hecho, en las válvulas aórticas calcificadas se ha constatado un aumento de la concentración de angiotensina II y se ha postulado que la ECA es transportada y liberada en el seno de la lesión aórtica por las partículas “low density

lipoprotein” (LDL) (34). Los macrófagos del núcleo de la lesión aórtica constituyen otra fuente de ECA y la cimasa contenida en los gránulos de las células cebadas también es precursora de la angiotensina II. En cualquier caso, la activación de este sistema contribuye a la progresión de la lesión aórtica, ya que promueve la generación de un estado proinflamatorio, el aumento del estrés oxidativo y el estímulo de la síntesis de proteoglicanos por parte de los fibroblastos (35).

Se han descrito numerosos factores genéticos y moleculares que podrían mediar en la etiopatogenia de esta enfermedad. Un reciente estudio de asociación del genoma completo ha descrito un polimorfismo de nucleótido único (SPN) en el gen LPA, regulador de los niveles de lipoproteína a (Lp(a)), que se ha asociado con la calcificación valvular en múltiples grupos étnicos (36). Por otra parte, cabe destacar la identificación en las válvulas calcificadas de un incremento del factor de transcripción Runx2 (Cbfal), que regula al gen que codifica la expresión de la osteopontina y la osteocalcina, marcadores moleculares implicados en la calcificación (37). La mutación del gen para el factor transcripcional NOTCH 1, en el cromosoma 9q34-35, se ha descrito como un factor de susceptibilidad para válvula aórtica bicúspide y para el desarrollo acelerado de la calcificación valvular (38). En situaciones fisiológicas la vía del NOTCH inhibe la diferenciación osteoblástica. Diversas mutaciones genéticas en esta vía conllevan la activación de la diferenciación osteoblástica, incrementando la producción de osteocalcina y promoviendo así el depósito de calcio. También se han descrito diversos polimorfismos en genes de la apolipoproteína E, la interleukina-10, el receptor de la vitamina D o la ECA, relacionados con la enfermedad valvular aórtica calcificada (39). Se han reportado casos que sugieren que existe cierta agregación familiar, sin llegar a identificarse una anomalía genética específica (40). A pesar de estos hallazgos, el impacto de las variaciones genéticas en la población general sigue siendo desconocido, ya que la mayoría de los trabajos realizados al respecto son estudios de asociación de genes candidatos, limitados por tamaños muestrales pequeños.

2.1.3. Fisiopatología

El estadio inicial de la enfermedad valvular calcificada, representado por la esclerosis aórtica, se caracteriza por la calcificación valvular, sin afectación significativa de la apertura valvular. A medida que progresa la enfermedad, se genera una obstrucción progresiva a la eyección ventricular izquierda, lo que condiciona un aumento del gradiente de presión transvalvular durante la sístole y una sobrecarga de presión a nivel del VI. Esto conlleva el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), generalmente concéntrica, definida por el aumento del grosor parietal y de la masa ventricular izquierda. Según la ley de Laplace, estos cambios contribuyen inicialmente al mantenimiento de un estrés parietal normal, evitando la dilatación de la cámara y asegurando un adecuado gasto cardiaco.

No obstante, la HVI, que clásicamente se había definido como un mecanismo compensador, en la actualidad tiende a entenderse más bien como una respuesta maladaptativa (41), que puede conllevar consecuencias negativas y desembocar finalmente en la insuficiencia cardiaca (IC). De hecho, conforme progresa la estenosis, el aumento de la HVI supone una disminución de la distensibilidad ventricular, que condiciona un aumento de las presiones de llenado del VI a pesar de que el tamaño del VI permanezca normal. Este aumento de presión en el VI se transmite de forma retrógrada a la aurícula izquierda (AI), dilatándola y aumentando así el riesgo de aparición de arritmias, generalmente la fibrilación auricular, que supondría la pérdida de la contribución auricular al llenado diastólico. La circulación pulmonar también puede verse afectada por esta situación, produciéndose congestión y llegando a establecerse en algunos casos hipertensión a este nivel. En los pacientes con EA la alteración de la función diastólica juega por tanto un papel principal en el desarrollo de la IC y en los casos con fibrosis miocárdica establecida puede resultar irreversible a pesar de resolver la estenosis.

El aumento de la masa ventricular izquierda tiene connotaciones pronósticas. Se ha demostrado que los pacientes con EA y mayor masa ventricular izquierda tienen mayor prevalencia de desarrollo de IC y de disfunción ventricular sistólica, independientemente de la severidad de la estenosis (42).

Por otra parte, la HVI supone una disminución de la reserva del flujo coronario. Esto se debe principalmente a que no se produce un incremento paralelo entre el número de capilares y el tamaño de los miocitos. Además, la perfusión coronaria se ve afectada al tratarse de un fenómeno esencialmente diastólico. También se ha sugerido que el aumento de las presiones de llenado en el VI provoca una compresión del endocardio, dificultando su irrigación.

A pesar de lo anteriormente expuesto, la mayoría de los pacientes con EA poseen la función sistólica conservada. Sin embargo, en algunos casos, la sobrecarga de presión mantenida sobre el VI acaba derivando en la dilatación de la cámara y la caída de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), lo cual lleva implícito un drástico empeoramiento del pronóstico (43) y un aumento del riesgo quirúrgico (44).

2.1.4. Manifestaciones clínicas

La EA se caracteriza por un periodo prolongado durante el cual el paciente permanece asintomático a pesar de la obstrucción de la eyección ventricular y del aumento de las presiones de llenado del VI. Aunque por norma general la clínica no suele manifestarse si la EA no es grave, el grado de obstrucción capaz de generar síntomas varía de unos individuos a otros y hasta ahora no se ha establecido en los parámetros de severidad de la EA un punto de corte capaz de definir el umbral de aparición de los síntomas.

Los síntomas que constituyen la triada clásica de la EA son la disnea, el síncope y la angina. Resulta esencial identificarlos precozmente ya que su aparición marca un punto de inflexión en la historia natural, envileciendo el pronóstico. Habitualmente los síntomas debutan en relación con el esfuerzo, por lo que el inicio del cuadro clínico varía en función de la actividad física que realice el paciente.

La disnea es el síntoma más frecuente en pacientes con EA y suele aparecer inicialmente desencadenada por el esfuerzo físico. Ésta se debe principalmente a la disfunción diastólica y al consecuente aumento de las presiones de llenado del VI, que se hace aún más acusado durante el esfuerzo. La incapacidad del VI para aumentar el gasto cardíaco ante el incremento de la demanda de oxígeno contribuye a su aparición. Por otra parte, en pacientes con EA y disfunción sistólica, el fallo de bomba puede producir congestión pulmonar de manera retrógrada, favoreciendo la clínica. En ocasiones, en especial cuando se trata de pacientes ancianos con numerosas comorbilidades, resulta dificultoso atribuir la disnea exclusivamente a la valvulopatía, sobre todo teniendo en cuenta que puede ser provocada por multitud de condiciones y estados (desadaptación física, obesidad, neumopatías, etc).

Los presíncoopes o síncoopes en pacientes con EA son el reflejo de un déficit en la perfusión cerebral y habitualmente son desencadenados por el esfuerzo físico. En individuos sanos el ejercicio induce una caída de las resistencias periféricas por vasodilatación, que es compensada por un aumento del gasto cardíaco. En pacientes con EA la obstrucción al flujo y la incapacidad del VI para aumentar el gasto cardíaco implican una caída de la tensión arterial en este contexto. A ello puede sumarse una respuesta anómala de los barorreceptores a las variaciones de presión. Además, la aparición de arritmias, fundamentalmente auriculares, puede suponer la pérdida de la contribución auricular al llenado diastólico y acortar el tiempo de llenado diastólico, agravando la situación.

La angina es un síntoma frecuente en los pacientes con EA. Cabe desatacar que aproximadamente el 50% de los casos de EA que desarrollan angina cursan con enfermedad coronaria subyacente. En los pacientes sin enfermedad coronaria significativa la angina se ha relacionado íntimamente con la HVI. La disminución de la reserva de flujo coronario en pacientes con HVI, junto con el incremento de la demanda de oxígeno por aumento de la masa ventricular puede producir isquemia. La alteración de la relajación miocárdica condiciona a su vez alteraciones en el flujo coronario por compresión. Por otra parte, la aparición de una taquicardia supone el acortamiento del tiempo de llenado diastólico y puede comprometer la perfusión coronaria.

2.1.5. Diagnóstico

2.1.5.1. Exploración física

La exploración física juega un papel clave en la detección precoz de la EA e incluso permite en ciertos casos estimar su severidad, aunque con escasa sensibilidad y especificidad (45).

A la auscultación cardiaca el dato más característico de EA es la presencia de un soplo sistólico eyectivo, rudo, audible sobre todo en el foco aórtico, a nivel de segundo espacio intercostal derecho, e irradiado hacia ambas carótidas. Ocasionalmente puede irradiarse hacia el ápex, auscultándose en el foco mitral con una calidad musical (Fenómeno de Gallavardin). La intensidad del soplo se correlaciona con la velocidad del flujo a través de la válvula estenótica y la turbulencia producida a este nivel. La EA condiciona una reducción de la movilidad de las valvas aórticas y un retraso en el cierre valvular, que repercute en los tonos cardiacos. El primer ruido (R1) suele ser normal, mientras que el componente aórtico (A2) del segundo ruido (R2), correspondiente al cierre de la válvula aórtica, se retrasa y coincide con el componente pulmonar. A medida que progresa la

estenosis, A2 disminuye, hasta llegar a abolirse. La contracción vigorosa de la aurícula izquierda frente a un VI no compliante puede dar lugar a un cuarto ruido (R4).

En estos pacientes puede palparse un pulso “parvus et tardus”, que se aprecia sobre todo en las arterias carótidas, aunque éste puede verse alterado por cambios vasculares secundarios al envejecimiento.

2.1.5.2. Técnicas de imagen

El ecocardiograma transtorácico (ETT) juega un papel central en el diagnóstico y la estratificación de la EA. Esta técnica permite explorar la anatomía valvular y su morfología, ayudando a determinar la etiología de la estenosis. Asimismo, permite evaluar hemodinámicamente la obstrucción y la repercusión funcional sobre las cavidades cardiacas. Los parámetros fundamentales para establecer el grado de severidad de la estenosis son la velocidad máxima transvalvular aórtica ($V_{\text{máx Ao}}$), el gradiente medio transvalvular y el área valvular aórtica (AVA). La EA grave queda definida por una $V_{\text{máx Ao}}$ mayor o igual a 4 m/s, un gradiente medio transvalvular superior a 40 mm Hg o un AVA inferior o igual a 1 cm^2 (inferior o igual a $0.6 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$). Las guías de la American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) entienden por muy graves los casos en que la $V_{\text{máx Ao}}$ es $\geq 5 \text{ m/s}$ y el gradiente medio, $\geq 60 \text{ mmHg}$. Sin embargo, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología considera que una estenosis es muy grave cuando la $V_{\text{máx Ao}}$ es $> 5,5 \text{ m/s}$.

No obstante, en casos de disfunción ventricular, un $\text{AVA} \leq 1 \text{ cm}^2$ puede coexistir con gradientes transvalvulares bajos. Esta situación define la EA grave de bajo flujo y bajo gradiente con FEVI deprimida. Por otra parte, se ha definido la EA de bajo

flujo y bajo gradiente paradójico como aquella en la que coexisten un $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$ y gradientes transvalvulares bajos a pesar de una FEVI conservada. Esta situación puede producirse en pacientes con HVI y una cavidad ventricular izquierda de pequeño tamaño (46).

El ETT tridimensional (3D) permite la medición directa del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) mediante planimetría, pudiendo así contribuir a mejorar la estimación del AVA por ecuación de continuidad (47).

La tomografía computarizada (TC) multicorte y la resonancia magnética (RMN) cardíaca pueden complementar al ecocardiograma en el diagnóstico de la EA y sobre todo aportan información detallada acerca de la válvula, su grado de calcificación, el TSVI y la morfología de la raíz aórtica y la aorta ascendente. De hecho, algunos grupos exponen las ventajas de un abordaje combinado en el que se integrasen las dimensiones obtenidas a partir de la TC, la RMN o un ETT 3D y los parámetros de flujo extraídos del ETT 2D. Sin embargo, por el momento estas modalidades quedan relegadas a un papel marginal en la detección y estratificación del riesgo de la EA debido a su disponibilidad limitada y a su elevado coste (48).

2.1.6. Historia natural de la estenosis aórtica calcificada

Las primeras referencias a la calcificación de la válvula aórtica datan del siglo XVII, cuando Théophile Bonet declaró que en 1672 Carolus Rayger había objetivado nódulos osificantes en las tres cúspides de la válvula aórtica en una necropsia de un varón fallecido súbitamente. A su vez, él mismo describió este hallazgo en una serie de necropsias publicada en 1679 (49). Dos siglos más tarde, en 1904 Monckeberg definió por primera vez la EA de etiología calcificada, considerándola el resultado del depósito de calcio sobre las cúspides esclerosadas de la válvula aórtica.

Inicialmente los datos acerca de esta patología procedían exclusivamente de estudios postmortem, pero a partir de la segunda década del siglo XX, a raíz del desarrollo de la fluoroscopia, se produjeron avances en el diagnóstico de la enfermedad en pacientes vivos.

Clásicamente se ha descrito en la EA un periodo de duración variable durante el cual el paciente se mantiene asintomático y su pronóstico es favorable, pero el curso de la enfermedad se envilece de forma drástica tras la aparición de los síntomas. Contratto y Levine ya sugirieron en 1937, tras realizar un seguimiento durante 25 años de una muestra de 180 pacientes con EA evaluados en el Peter Bent Brigham Hospital, que la supervivencia en esta enfermedad se veía claramente mermada tras la aparición de los síntomas (angina, síncope o disnea). Por otra parte, describieron la muerte súbita como una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes, señalando que raramente acontecía mientras los pacientes permanecían asintomáticos. En 1938 Dry y Willius (50) publicaron una serie de 228 pacientes con enfermedad valvular aórtica calcificada, de los cuales 106 fallecieron a lo largo del seguimiento. En un tercio de los casos la muerte se asoció a IC y la muerte súbita se produjo en 18 pacientes (17%). Este trabajo hizo hincapié en que la aparición de los síntomas podía retrasarse durante varios años, pero que la gravedad del pronóstico se hacía patente tras el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

La implantación a partir de 1947 del cateterismo izquierdo permitió obtener medidas hemodinámicas objetivas que ayudaron a definir la severidad de la EA. Sin embargo, el desarrollo casi simultáneo de técnicas de cirugía valvular que ofrecían alternativas terapéuticas para estos pacientes, hizo más dificultosa la evaluación de la historia natural de la enfermedad. En 1969 Braunwald y Ross (4) realizaron una revisión que combinaba datos extraídos de estudios anteriores a la implantación del cateterismo cardiaco con otros procedentes de trabajos posteriores apoyados en datos hemodinámicos. En el análisis se incluyeron pacientes con EA aislada de etiología reumática y pacientes con EA sin historia de fiebre reumática,

considerada de etiología calcificada, y en gran parte de los casos desarrollada sobre una válvula bicúspide. El principal objetivo del trabajo fue evaluar el significado pronóstico de los tres síntomas clásicos de la EA. A partir de los datos extraídos de los estudios postmortem, se estimó que el inicio de los síntomas en pacientes con EA grave se situaba en torno a la sexta década de la vida, tras un largo periodo de latencia durante el cual la obstrucción iba progresando y la sobrecarga ventricular provocaba una paulatina disfunción miocárdica. Tras la aparición de los síntomas, el curso medio de la enfermedad era corto, estimado en torno a 3 años tras la aparición de angina o síncope o 1,5-2 años tras la aparición de IC, sobreviniendo la muerte de forma precoz, con una edad media de 63 años (figura 1). De nuevo se insistió en el hecho de que la muerte súbita ocurría predominantemente en pacientes sintomáticos y constituía solo el 3-5% de las muertes en los asintomáticos. Ya en aquel momento, sobre la base de estos resultados y a pesar de la corta experiencia de la que se disponía en el remplazo valvular aórtico, se recomendaba la cirugía de forma temprana tras el desarrollo de los síntomas.

Unos años más tarde Frank et al (5) analizaron un pequeño grupo de pacientes, con EA grave en este caso confirmada mediante cateterismo, no sometidos a cirugía y seguidos por el “National Institute of Health”. Doce de los quince pacientes incluidos presentaban síntomas y el pronóstico se mostró una vez más infausto, con una tasa de mortalidad del 52% a los 5 años y del 90% a los 10 años.

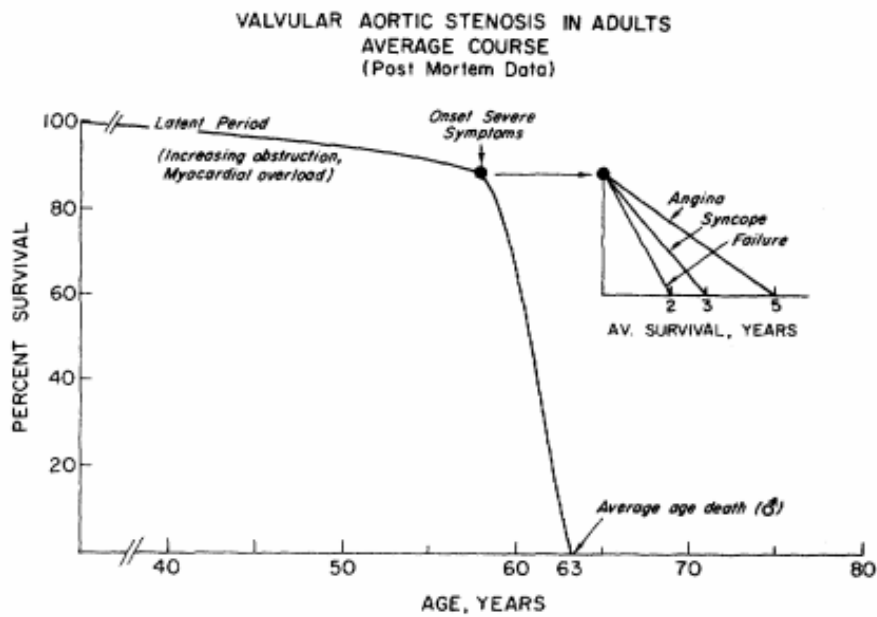


Figura 1. Curso de la estenosis valvular aórtica en adultos.

Ross J, Braunwald E. "Average course of valvular aortic stenosis in adults. Data assembled from postmortem studies". *Aortic stenosis. Circulation* 1968 Jul; 38(1):61-7.

Pese a que los cambios epidemiológicos que se han producido a lo largo del siglo XX han provocado que el perfil actual de los pacientes con EA difiera en gran medida del contemplado por los estudios clásicos, a día de hoy sigue reforzándose la evidencia de que la aparición de los síntomas marca un punto de inflexión en el pronóstico de la enfermedad (51-53) y supone un claro empeoramiento de la calidad de vida y un aumento de la mortalidad en los pacientes no tratados. Es por ello que, en la actualidad, la presencia de síntomas continúa siendo uno de los argumentos más poderosos esgrimidos a la hora de indicar el IVA (indicación clase I, nivel de evidencia B) (7).

Sin embargo, a menudo resulta dificultoso establecer con claridad el momento de aparición de los síntomas, sobre todo en pacientes ancianos, que tienden a limitar su actividad física. Además, al tratarse de un grupo con elevada comorbilidad, no es infrecuente que surjan dudas a la hora de atribuir los síntomas exclusivamente a la valvulopatía. En este sentido, un trabajo publicado en 2010 por Schueler et al

(54) incluyó a 161 pacientes con una edad media de 86 ± 7.7 años, divididos en dos grupos: un grupo de estudio compuesto por pacientes con EA grave, tratados de manera conservadora por ser considerados de alto riesgo quirúrgico; y un grupo control de pacientes con EA no grave y características basales superponibles a las del grupo de estudio. El análisis multivariable identificó varios predictores independientes de mortalidad en los pacientes con EA grave: la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), la puntuación obtenida en el “Society of thoracic surgery score” (STS score), los niveles de creatinina sérica y la presencia de diabetes. Sin embargo, la presencia de síntomas no demostró en esta cohorte una asociación independiente con la aparición de eventos adversos. Los autores concluyeron que esto podía deberse en parte a que en este grupo de edad la capacidad funcional se encuentra a menudo limitada por otras causas y los síntomas de la EA son difícilmente distinguibles de los motivados por otras enfermedades cardiopulmonares.

Por otra parte, en el contexto de esta población envejecida, y debido a un uso más extendido de las técnicas de imagen, cada vez son más los pacientes que en el momento del diagnóstico de EA severa son considerados asintomáticos. La evaluación del riesgo en este grupo y su manejo durante el seguimiento continúan representando un punto de gran controversia.

Un estudio retrospectivo publicado en 2015 por Taniguchi et al (55) incluyó a 1517 pacientes con EA asintomática, reportando tasas de supervivencia del 92.8% al año y del 73.6% a los cinco años. Cabe señalar que muchos de los fallecidos eran pacientes que habían desarrollado síntomas durante el seguimiento y habían sido tratados de forma conservadora. De hecho, más del 19.9% de los pacientes correspondientes al grupo de observación requirieron ingreso hospitalario por IC y en el 41% de los casos se indicó IVA durante el seguimiento.

Un estudio previo, publicado por Pellikka et al (56) en 2005, constató que en un periodo de cinco años tras el diagnóstico de la enfermedad, más del 70% de los pacientes asintomáticos con EA grave desarrollaban síntomas. Diversos estudios posteriores han estimado que la aparición de los síntomas suele producirse transcurridos entre 1 y 4 años desde el momento del diagnóstico (57). El grado de severidad de la estenosis, la calcificación valvular y la HVI se han relacionado con la velocidad de aparición de los síntomas (10,54). La capacidad funcional del paciente, su nivel de actividad física y sus comorbilidades también pueden considerarse factores influyentes (58).

La velocidad de progresión de la EA se ha descrito como un factor pronóstico en pacientes asintomáticos. Este parámetro es variable de unos individuos a otros, de ahí que resulte fundamental establecer un seguimiento ecocardiográfico periódico. A partir de estudios poblacionales se ha estimado que anualmente la V máx Ao aumenta un promedio de 0.3m/s y el AVA disminuye 0.1 cm² (10). Se han descrito numerosos predictores de progresión hemodinámica (tabla 1), pero se desconoce la medida exacta en la que contribuye cada uno de ellos. Hasta el momento, el grado de calcificación valvular parece ser el predictor más potente de rápida progresión (59).

Factores relacionados con el paciente	
Edad avanzada	
Tabaquismo	
Hipertensión arterial	
Obesidad	
Diabetes	
Dislipemia	
Enfermedad renal crónica	
Aparición o empeoramiento de los síntomas	
Enfermedad coronaria concomitante	
Factores hemodinámicos	
Disfunción sistólica del VI y/o bajo gasto cardiaco	
Cambios hemodinámicos durante el ejercicio	
Diálisis	
Factores relacionados con la válvula	
Válvula bicúspide	
Etiología degenerativa	
Grado de calcificación valvular e insuficiencia valvular asociada	
Grado ligero o moderado en el momento del diagnóstico	

Tabla 1. Factores asociados a una rápida progresión de la estenosis aórtica.

Adaptado de Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Cas LD. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. Cardiovasc Ultrasound. 2006; 4:27.

En pacientes asintomáticos con EA grave resulta por tanto difícil prever la aparición de los síntomas y establecer el pronóstico individual, máxime cuando nos referimos a los pacientes de edad avanzada, cada vez más numerosos. Entre los años 1999 y 2009, Zilberszac et al (60) reclutaron 103 pacientes asintomáticos con EA grave y con una media de edad de $77,3 \pm 4,8$ años. Resultó llamativo que, a pesar de un seguimiento clínico estrecho, el 43% de los pacientes que desarrollaron síntomas debutaron con cuadros clínicos graves (clase funcional de la NYHA \geq III), pasando desapercibidos los síntomas más leves que podrían haber sido detectados en pacientes con un mayor nivel de actividad física. Por otra parte, la tasa de eventos durante el seguimiento fue muy elevada y claramente superior a la de los pacientes menores de 70 años, con una supervivencia libre de eventos a los 4 años de tan solo el 16%.

A la luz de las consideraciones expuestas anteriormente, en el contexto actual resulta imperante la necesidad de herramientas objetivas que ayuden en la estratificación del riesgo de los pacientes con EA grave y proporcionen un valor pronóstico incrementado.

2.2. Manejo del paciente con estenosis aórtica grave: herramientas pronósticas y tratamiento.

2.2.1. Utilidad de las exploraciones complementarias en la valoración pronóstica del paciente con EA grave

2.2.1.1. Ecocardiografía y otras técnicas de imagen

Numerosos estudios han identificado parámetros extraídos del estudio ecocardiográfico que se han relacionado con la evolución de los pacientes con EA. La V max Ao es hasta el momento uno de los predictores pronósticos independientes más potentes. De hecho, una V max Ao > 5,5m/s constituye un argumento para plantear el IVA en pacientes asintomáticos (6). El gradiente medio transvalvular y el AVA también han demostrado tener relevancia pronóstica (61). Otros parámetros que han demostrado su relación con una mala evolución en el curso de la enfermedad son la dilatación de la aurícula izquierda (62), que refleja un aumento crónico de las presiones de llenado del VI, la FEVI deprimida (63), la HVI (64) o la presencia de hipertensión pulmonar (65). A su vez, la impedancia valvuloarterial (Zva) y el strain longitudinal global han surgido como marcadores emergentes que permiten valorar la repercusión hemodinámica de la EA sobre el VI. Una Zva elevada se ha relacionado con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores y con un aumento de la mortalidad en pacientes asintomáticos con EA de grado leve a severo (66,67). Por su parte, el strain longitudinal global ha sido capaz de identificar cierto grado de disfunción miocárdica subclínica en más del 50% de los pacientes con EA grave asintomática

y FEVI global conservada. La disminución del strain global longitudinal es un predictor independiente del desarrollo de síntomas (68) y se asocia a una respuesta anómala al ejercicio y a una mayor incidencia de eventos cardiacos durante el seguimiento (69).

En los últimos años ha crecido el interés por explorar la utilidad del TC multidetector o la RMN en el campo de la EA. En efecto, se ha sugerido que la densidad de calcificación de la válvula aórtica medida mediante TC podría resultar útil para identificar los pacientes con riesgo de rápida progresión y aparición de eventos durante el seguimiento (59). Por otra parte, algunos estudios han constatado que la presencia de realce tardío con gadolinio es un predictor independiente de mortalidad en los pacientes con EA grave y podría predecir precozmente la necesidad de IVA (70,71). Las últimas recomendaciones europeas para la evaluación ecocardiográfica de la EA (46) subrayan la superioridad de la RMN para detectar la fibrosis ventricular izquierda y reconocen la utilidad de la TC o la RMN para una medición más precisa del área del TSVI.

2.2.1.2. Prueba de esfuerzo

La prueba de esfuerzo está formalmente contraindicada en pacientes con EA grave sintomática. Sin embargo, ha demostrado ser factible y segura en pacientes asintomáticos o con síntomas dudosos y constituye hoy en día el principal instrumento disponible con fines pronósticos, respaldado por las guías de práctica clínica. La ergometría convencional, la ergometría con consumo de oxígeno y la ecocardiografía de ejercicio han sido validadas con este propósito.

En 1997 Otto et al (10) demostraron que la capacidad funcional era un factor determinante en el pronóstico de la EA y sugirieron que la prueba de esfuerzo podía

aportar información útil para predecir la evolución de los pacientes. Su trabajo analizó de manera prospectiva una muestra de 123 pacientes asintomáticos con EA de distintos grados, de los cuales 104 fueron sometidos a una prueba de esfuerzo. Diecinueve pacientes no realizaron la prueba, la mayoría de ellos debido a una limitación funcional de causa extracardiaca. En el análisis univariable los pacientes que no realizaron la prueba de esfuerzo sufrieron más eventos durante el seguimiento (74% versus 40%, $P=0,007$); sin embargo, en el análisis multivariable este factor no demostró significación estadística. La respuesta amortiguada de la presión arterial durante el esfuerzo también se relacionó con mayor incidencia de eventos. No obstante, en el análisis multivariable los datos extraídos de la prueba de esfuerzo no modificaron el modelo de forma significativa y el grado de severidad de la estenosis, cuantificado ecocardiográficamente, demostró ser un mejor predictor de la aparición de eventos que el tiempo de ejercicio realizado.

Con el propósito de evaluar la utilidad de la prueba de esfuerzo como herramienta de apoyo para decidir el manejo de los pacientes asintomáticos, Amato et al (72) estudiaron a 66 pacientes con EA grave asintomática a los que se les realizó una ergometría convencional. La prueba resultó positiva en 44 casos (aparición de síntomas, cambios significativos en la repolarización, aparición de arritmias ventriculares o caída de la presión arterial $\geq 20\text{mmHg}$). De estos 44 pacientes con prueba de esfuerzo positiva, 35 sufrieron algún evento durante el seguimiento (desarrollo de síntomas o muerte súbita), frente a tan solo tres pacientes de los 22 con prueba de esfuerzo negativa ($p = 0.001$). La correlación existente entre el resultado de la prueba de esfuerzo y la supervivencia resultó muy significativa ($p = 0.0001$). En efecto, a los 2 años de seguimiento la supervivencia libre de eventos fue de tan solo 19% en los pacientes con prueba de esfuerzo positiva, frente a 85% en aquellos que realizaron una prueba de esfuerzo negativa. Cabe destacar que la media de edad de los pacientes incluidos en este estudio fue de 49,7 años y que se excluyeron los pacientes con comorbilidades susceptibles de interferir en la evaluación clínica o en el desarrollo del test de esfuerzo. Alborino et al (73) también presentaron una serie de 30 pacientes asintomáticos con EA moderada o grave a los

que se les realizó una ergometría convencional, que resultó positiva en el 60% de los casos. Al año de seguimiento todos los pacientes que habían realizado una prueba de esfuerzo normal permanecían libres de eventos y 10 de los 18 pacientes que habían realizado una prueba de esfuerzo positiva desarrollaron síntomas o precisaron IVA.

En 2005 Das et al (74) evaluaron una vez más la prueba de esfuerzo como instrumento estratificador del riesgo en pacientes asintomáticos con EA, incluyendo en esta ocasión a pacientes de mayor edad, con una media de 65 años (56–74 años). Merece la pena señalar que el trabajo incluyó a pacientes con EA de diversa severidad, quedando excluidos aquellos que padecían enfermedades respiratorias. Los 125 pacientes reclutados realizaron una ergometría convencional de forma satisfactoria y en 46 casos (37%) la prueba se consideró positiva por la aparición de síntomas limitantes (28 disnea, 12 dolor torácico y 6 mareo). Tras 12 meses de seguimiento, 36 pacientes de la población global desarrollaron síntomas. Se constató que estos últimos habían realizado menor tiempo de ejercicio y habían obtenido en mayor proporción un resultado positivo en la ergometría. Estos resultados también se corroboraron en el subgrupo de 52 pacientes con EA grave. En la población global, la aparición de síntomas limitantes desencadenados durante la prueba de esfuerzo mostró una sensibilidad del 72%, una especificidad del 78% y un valor predictivo positivo (VPP) del 57%. Sin embargo, la ausencia de síntomas limitantes alcanzó un valor predictivo negativo (VPN) del 87%. En el subgrupo de pacientes con EA grave el VPP fue del 65% y el VPN del 73%. Aunque sin duda, uno de los aspectos más relevantes del estudio fue que en la cohorte global el VPP fue claramente peor que en los pacientes jóvenes (<70 años) y activos físicamente (clase I de la NYHA). Además, en el análisis multivariable la presencia de síntomas limitantes desencadenados por el ejercicio se reafirmó como predictor independiente de aparición de eventos al año de seguimiento.

Aunque en el trabajo de Otto et al, citado anteriormente (10), los cambios objetivados en el AVA, el gasto cardiaco o la presión arterial inducidos por el ejercicio no demostraron aportar información adicional a la proporcionada por el ecocardiograma en reposo, estudios posteriores han puesto de manifiesto que el ecocardiograma de esfuerzo puede aportar información complementaria a la obtenida en la ergometría convencional. En el estudio publicado por Lancellotti et al (75), que incluyó a 69 pacientes asintomáticos con EA grave, se constató que un incremento del gradiente medio superior a 18mmHg durante el esfuerzo era un predictor independiente de eventos adversos a largo plazo ($p=0.015$). El desarrollo de hipertensión pulmonar ($>60\text{mmHg}$) durante el pico de ejercicio también demostró tener valor pronóstico. Un trabajo posterior, publicado por Maréchaux et al (76) en 2010, extrajo conclusiones similares. El único parámetro que mostró una asociación independiente con el desarrollo de eventos durante el seguimiento fue un incremento del gradiente medio superior a 20mmHg durante el esfuerzo (HR: 1.49; IC 95%: 1.12-2.00), incluso en aquellos pacientes con ergometría normal.

Por otra parte, la respuesta anómala de la función ventricular izquierda durante el esfuerzo también se ha relacionado con una menor supervivencia libre de eventos en los pacientes con EA grave (77). En este caso, la presencia concomitante de enfermedad coronaria debe contemplarse como un posible factor de confusión.

El metaanálisis publicado en 2009 por Rafique et al (78) incluyó a 491 pacientes procedentes de 7 estudios, entre los cuales se encuentran algunos de los previamente comentados. El análisis confirmó la seguridad de la prueba de esfuerzo en pacientes con EA grave asintomática y concluyó que el riesgo de eventos cardiacos es menor en los pacientes que realizan una prueba normal, destacando que en este grupo no se registró ningún caso de muerte súbita.

Basándose en toda esta evidencia, las guías actuales de práctica clínica consideran razonable realizar una prueba de esfuerzo en pacientes asintomáticos con EA grave (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B en las Guías AHA/ACC) (7). Asimismo, consideran que la aparición de síntomas durante la prueba de esfuerzo es indicación de IVA en pacientes con EA grave (recomendación clase I, nivel de evidencia B en las Guías AHA/ACC; nivel de evidencia C en las Guías Europeas) y también contemplan la posibilidad de intervención en pacientes con EA grave y disminución de la tolerancia al ejercicio o caída de la presión arterial con el esfuerzo (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B en las Guías AHA/ACC; nivel de evidencia C en las Guías Europeas).

No obstante, debemos tener en cuenta que aproximadamente el 15% de los pacientes asintomáticos con EA grave no son capaces de realizar una prueba de esfuerzo (10) y esta proporción se incrementa aún más en pacientes añosos. Aunque algunos autores (79) han sugerido que las pruebas de estrés farmacológico también pueden ser útiles para desenmascarar síntomas en pacientes con EA grave limitados para la realización de ejercicio físico, por el momento las guías de práctica clínica no reflejan esta recomendación. La principal indicación de la ecocardiografía con dosis bajas de dobutamina sigue siendo la confirmación de la severidad de la estenosis en el escenario de la EA de bajo flujo y bajo gradiente (80). Además, en este contexto, permite evaluar la reserva contráctil, parámetro directamente relacionado con la mortalidad operatoria (81,82).

2.2.1.3. Prueba de la marcha de los 6 minutos

A pesar de que la prueba de esfuerzo cardiopulmonar es considerada el “gold standard” para la evaluación de la capacidad funcional, a menudo resulta imposible llevarla a cabo en los pacientes con EA debido a las limitaciones físicas impuestas por la edad o por otras comorbilidades. La PM6M es una alternativa viable y menos costosa, que ha demostrado su utilidad en pacientes con enfermedad cardiopulmonar. Esta prueba fue propuesta por primera vez por Balke (83) en 1963 como herramienta para evaluar la capacidad física, y posteriormente fue utilizada en pacientes con IC por Guyatt et al (84). A lo largo de los últimos años la PM6M ha demostrado ser fácilmente reproducible (85) en diferentes escenarios clínicos. En 2002 la Sociedad Americana del tórax propuso una guía recogiendo las indicaciones y limitaciones de la PM6M e incluyendo un protocolo actualizado para su realización (86).

Numerosos estudios han constatado la relación entre la distancia recorrida en la PM6M (DPM6) y la morbimortalidad de los pacientes con IC. En 1993 Bittner et al (11) demostraron la relación independiente de la PM6M con la mortalidad y el número de hospitalizaciones en pacientes con FEVI deprimida. De hecho, la mortalidad fue 3,5 veces superior en pacientes que recorrieron menos de 350 metros, frente a aquellos capaces de caminar más de 450 metros. En un trabajo publicado en 2003 por Rostagno et al (12), que incluyó a 214 pacientes con IC ligera o moderada, la DPM6 resultó de nuevo un potente marcador pronóstico ($p < 0.0005$), destacando una mortalidad significativamente superior en los pacientes que recorrieron menos de 300 metros. En pacientes con IC se ha descrito la correlación entre la DPM6 y parámetros de demostrado valor pronóstico como el consumo de O₂ o la relación VE/VCO₂, hasta tal punto que algunos autores han llegado a sugerir que la prueba de esfuerzo cardiopulmonar pudiera no ofrecer información sobre el pronóstico más allá de la proporcionada por la PM6M (87).

A pesar de ello, son escasas las publicaciones en las que se menciona la utilidad de la PM6M en el campo de la EA.

En 2008 Clavel et al (88) emplearon la PM6M para estimar la capacidad funcional de 72 pacientes con EA de bajo flujo y bajo gradiente, sin constatarse eventos adversos relacionados con la realización de este test. Por otra parte, Arenaza et al (89) realizaron la PM6M a 208 pacientes con EA grave que iban a ser sometidos a IVA quirúrgico y concluyeron que se trata de una prueba factible y segura en este tipo de pacientes, que además aportó información acerca del pronóstico postoperatorio, añadida a la proporcionada por la escala de riesgo quirúrgico “European System for Cardiac Operation Risk Evaluation II” (Euroscore II). Tras 12 meses de seguimiento, el objetivo compuesto “muerte, infarto de miocardio o ictus” se alcanzó en el 13% de los pacientes que recorrieron menos de 300 metros y solo en el 4% de los que superaron esta distancia. Rimington et al (90) llevaron a cabo un estudio para evaluar los predictores de mejoría de la capacidad funcional y de la calidad de vida en 225 pacientes sometidos a remplazo valvular. Cabe destacar que la mayor parte de la muestra (90%) estaba compuesta por pacientes que iban a ser sometidos a IVA. El estudio mostró un incremento significativo en la DPM6 al año del remplazo valvular, que se relacionó de manera independiente con la DPM6 preoperatoria. Por otra parte, en 2011 Gotzmann et al (13) utilizaron la PM6M en pacientes sometidos a TAVI, constatando un incremento en la DPM6 tanto a los 30 días como al año del implante. En 2013 Mok et al (14) realizaron el primer estudio especialmente diseñado para evaluar el valor pronóstico de la PM6M en pacientes candidatos a TAVI. El análisis multivariable mostró que la DPM6 era un importante predictor independiente de mortalidad tras la intervención. En esta misma dirección Green et al (91) analizaron una cohorte de 484 pacientes con EA grave sintomática programados para TAVI, muestra extraída a su vez de las cohortes A y B del estudio PARTNER. Se evaluó la asociación entre la capacidad funcional antes de la intervención, examinada mediante la PM6M, y el pronóstico a largo plazo tras la TAVI. En el análisis multivariable se observó que la mortalidad a los 2 años de seguimiento fue superior en los pacientes que habían sido incapaces de realizar la

PM6M preoperatoria que en aquellos que habían recorrido más de 128,5 metros (HR: 1.80, CI 95% 1.20 to 2.69; $p = 0.004$). Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre los pacientes que habían sido capaces de realizar la PM6M, independientemente la DPM6.

A pesar de que estos resultados respaldan la idea de que la PM6M es una herramienta sencilla y segura en pacientes con EA grave, independientemente de la presencia de síntomas, su valor pronóstico en la población global de pacientes con EA grave no ha sido explorado hasta ahora.

2.2.1.4. Marcadores bioquímicos

En los últimos años ha surgido un interés creciente por hallar biomarcadores que aporten información adicional acerca del pronóstico de los pacientes con EA y que ayuden a planificar su tratamiento. El conocimiento actual acerca de la patogenia de la EA calcificada ha puesto de manifiesto que no se trata de un simple proceso degenerativo, sino que implica distintos mecanismos de activación celular en los que participan diversos ejes fisiológicos, con frecuencia también implicados en la aterosclerosis. En este complejo proceso intervienen numerosas moléculas y algunas de ellas han demostrado aportar información valiosa acerca del curso de la enfermedad (92). De forma resumida exponemos a continuación las más importantes.

- **BNP y NT proBNP**

En la EA grave, el remodelado ventricular contribuye a la aparición de los síntomas. El miocardio sintetiza distintas moléculas en respuesta a los cambios producidos en la arquitectura ventricular, entre las cuales destacan los péptidos natriuréticos.

EL BNP y el NT proBNP son moléculas secretadas como respuesta al excesivo estiramiento de las fibras miocárdicas. Sus niveles se han relacionado con el pronóstico de un amplio abanico de enfermedades cardiovasculares y su uso está plenamente integrado en el manejo de la insuficiencia cardiaca. El NT proBNP se degrada más lentamente y tiene una mayor concentración en la circulación y una menor variabilidad biológica que el BNP. Sin embargo, una revisión sistemática no encontró diferencias entre ambos en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca (93).

El hallazgo en varios estudios de casos y controles de un aumento de los niveles plasmáticos de BNP en pacientes con EA (94–96), motivó la puesta en marcha de numerosas investigaciones para evaluar el papel de este marcador en el campo de esta valvulopatía.

En 2003 Gerber et al (17) demostraron la relación entre los niveles de NT proBNP y la presencia de síntomas en pacientes con EA ($p=0,014$). En un estudio publicado en 2004 por Weber et al (97) se observó una relación directa entre los niveles de NT proBNP y la severidad de la estenosis ($p < 0,01$). En la misma dirección, Lim et al (98) reclutaron a 70 pacientes con EA grave y FEVI conservada, encontrando una correlación entre los niveles de BNP y el AVA, el gradiente transvalvular aórtico medio y el gradiente máximo. En el análisis multivariable el BNP fue el único predictor de EA sintomática (OR=3.4; IC 95% [1.6–7.3]; $p < 0.01$) y también se relacionó con la mortalidad durante el seguimiento (OR=3; IC 95% [1.2–7.7]; $p=0.02$). Una de las principales limitaciones es que la mayoría de estos estudios contaban con muestras reducidas. Algunos autores han aportado resultados

discrepantes, como los publicados en 2013 por Ben Dor et al (18), que no encontraron asociación significativa entre los niveles de BNP y el AVA en pacientes con EA grave. Cimadevilla et al (20) también contribuyeron a la controversia en un trabajo que incluyó a 361 pacientes mayores de 70 años con EA de grado ligero a grave. Tras un seguimiento de 2 años, los niveles de NT proBNP incrementaron con la severidad de la estenosis y con el estado sintomático, pero la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de EA grave sintomática fueron pobres. Además, en los pacientes con EA moderada o grave, el NT proBNP no mostró asociación con la aparición de eventos durante el seguimiento ni en el análisis univariable ni en el multivariable.

En pacientes asintomáticos con EA grave el BNP podría resultar especialmente útil, aportando información adicional en la estratificación del riesgo. Los niveles de BNP se han relacionado con la aparición de síntomas limitantes desencadenados durante la prueba de esfuerzo (99). Por otra parte, en 2009 Monin et al (100) realizaron un estudio en 107 pacientes con EA grave asintomática y propusieron un score de riesgo que incluyó los niveles de BNP, la $V_{m\acute{a}x}$ Ao y el sexo. La supervivencia libre de eventos fue del 80% en el primer cuartil del score, frente a un 7% en el cuarto cuartil.

El trabajo más importante realizado hasta ahora para evaluar el papel del BNP en la EA fue publicado en 2014 por Clavel et al (21) y en él se incluyeron 1953 pacientes con EA al menos moderada, seguidos durante una mediana de 3,8 años. En este estudio se calculó el BNP ratio dividiendo los niveles séricos de BNP de cada paciente entre los niveles máximos de referencia para su edad y sexo y se acuñó el concepto de “activación clínica del BNP” refiriéndose a un BNP ratio superior a 1. Éste demostró estar asociado a la mortalidad de los pacientes de forma independiente a la presencia de síntomas.

Por último, numerosos estudios han evaluado el valor pronóstico del BNP en pacientes sometidos a IVA. En el caso del IVA quirúrgico, el BNP ha mostrado en algunos casos un poder predictivo incluso superior al de escalas de valoración de riesgo quirúrgico ampliamente validadas, como el Euroscore o el STS score (101). Existe mayor controversia cuando se trata de determinar el valor pronóstico de este marcador en el contexto de la TAVI. Pfister et al (102) constataron que el NT proBNP era capaz de predecir la reducción de la masa ventricular en pacientes sometidos a TAVI. La disminución precoz de los niveles del marcador tras la intervención se relacionó con una mejoría de la capacidad funcional de los pacientes, sin demostrar asociación con la mortalidad. El trabajo de Ben-Dor et al (18) tampoco halló una asociación independiente entre los niveles de BNP y la mortalidad tras la TAVI. En contraposición, en una cohorte de 1097 pacientes procedentes del estudio PARTNER, el incremento del BNP a los 30 días de la TAVI se relacionó con la mortalidad a un año (103).

El BNP podría por tanto apoyarnos en los casos en los que la evaluación clínica o ecocardiográfica resulte dificultosa, dada su asociación con la severidad de la estenosis y con la presencia de síntomas. Asimismo, puede servir de ayuda para guiar la toma de decisiones en el manejo de pacientes asintomáticos. De hecho, las guías europeas de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías, publicadas en 2012, llegaron a plantear la posibilidad de IVA en pacientes asintomáticos con EA grave y títulos marcadamente elevados de péptidos natriuréticos, confirmados en el seguimiento y no explicados por otra causa (clase IIb, nivel de recomendación C) (6). Además, en los pacientes sometidos a IVA, el BNP es una herramienta más a tener en cuenta a la hora de predecir el pronóstico postoperatorio. Los datos son más controvertidos con respecto a su valor pronóstico en la población global de pacientes con EA.

- ***Otros biomarcadores relacionados con el metabolismo lipídico, el metabolismo mineral y la inflamación:***

Aunque algunos estudios han demostrado que los pacientes con EA tienen mayores niveles plasmáticos de colesterol total (28) y colesterol LDL (104), su capacidad de predecir la progresión de la enfermedad es poco robusta (28). La asociación entre aterosclerosis, niveles de colesterol y EA calcificada constituyó un argumento para investigar el efecto del tratamiento hipolipemiante sobre la progresión de la EA. Entre 2005 y 2010 se llevaron a cabo tres grandes estudios aleatorizados que evaluaron el impacto de las estatinas sobre la progresión ecocardiográfica de la EA y sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares y ninguno de ellos demostró diferencias significativas (105–107). Los resultados son más prometedores con respecto a la Lp(a), un reconocido factor de riesgo cardiovascular, relacionado con la enfermedad coronaria y cerebrovascular (108). Los niveles de Lp(a) están en gran medida determinados genéticamente por variaciones en el LPA locus que codifica la proteína apo(a) (104). Numerosos estudios han demostrado que la Lp(a) y las variaciones genéticas que determinan sus niveles, juegan un papel causal en la patogenia de la EA y en la progresión de la enfermedad (109).

La calcificación, junto con la fibrosis, contribuye a la rigidez de la válvula en la EA. Se han descrito diversos biomarcadores relacionados con el metabolismo mineral (110) o con anomalías en la formación y la resorción ósea asociados a la EA (111). No obstante, la mayoría de los trabajos realizados al respecto fueron de pequeño tamaño y, aunque objetivaron una asociación entre estos marcadores y la calcificación valvular, no exploraron su relación con la progresión clínica o el pronóstico de la enfermedad.

Como se ha mencionado anteriormente, el daño endotelial representa un elemento iniciador de la lesión valvular aórtica y pone en marcha una cascada de mecanismos

que promueven la liberación de moléculas inflamatorias. El marcador de inflamación más estudiado en el campo de la EA es la proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda liberado por el hígado. Estudios iniciales llevados a cabo en pacientes quirúrgicos o con EA avanzada, sugirieron cierta asociación entre los niveles de PCR y la prevalencia de calcificación valvular aórtica (112). Sin embargo, ésta relación no se corroboró en estudios posteriores de mayor tamaño y hasta hoy en día en la población general no se ha demostrado una correlación consistente entre los niveles de PCR y la presencia de esclerosis aórtica o su progresión (113,114).

2.2.2. Tratamiento

El IVA, tanto quirúrgico como transcatóter, es el único tratamiento que ha demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes sintomáticos con EA grave (115). El IVA está indicado en pacientes con EA grave y síntomas espontáneos o desencadenados por el ejercicio (recomendación clase I). En los pacientes sintomáticos con EA de bajo flujo y bajo gradiente con FEVI deprimida, la indicación de intervenir se basa en la confirmación de la severidad de la estenosis mediante una ecocardiografía con dosis bajas de dobutamina (clase IIa). En los casos sin reserva de flujo la recomendación de las Guías Europeas es clase IIb. En cuanto a la EA de bajo flujo y bajo gradiente paradójico, con FEVI conservada, la indicación de IVA es más controvertida y las Guías de la ACC/AHA recomiendan intervenir solo cuando los datos clínicos, anatómicos y hemodinámicos, medidos en condiciones de normotensión, van a favor de que la obstrucción valvular es la causante de los síntomas (clase IIa, nivel de evidencia C).

En los pacientes asintomáticos los requisitos para indicar el IVA se exponen a continuación:

- Pacientes asintomáticos con EA grave y disfunción ventricular izquierda (FEVI < 50%) (clase I).
- Pacientes asintomáticos con EA grave que vayan a ser sometidos a cirugía cardiaca por otra causa (clase I). En caso de EA moderada, la recomendación es clase IIa.
- Pacientes asintomáticos con EA grave y una prueba de esfuerzo anormal, en la que se produzca una caída de la presión arterial por debajo de los valores basales (clase IIa).
- Pacientes asintomáticos, de bajo riesgo quirúrgico con al menos uno de los siguientes hallazgos:
 - EA muy grave definida por un pico de $V_{\text{máx Ao}} > 5,5$ m/s (clase IIa en las Guías Europeas). Las Guías de la ACC/AHA también recogen esta recomendación, pero consideran la EA muy grave a partir de una $V_{\text{máx Ao}}$ de 5m/s o un gradiente medio ≥ 60 mmHg.
 - Calcificación valvular intensa y una tasa de progresión del pico de $V_{\text{máx Ao}} \geq 0,3$ m/s por año (clase IIa en las Guías Europeas). Esta recomendación también aparece en las Guías de la ACC/AHA, aunque con un grado de recomendación IIb.

Por último, cabe mencionar que las Guías Europeas incluyeron en 2012 que puede considerarse el IVA en pacientes asintomáticos con EA grave y bajo riesgo quirúrgico, con al menos unos de los siguientes hallazgos: títulos marcadamente elevados de péptidos natriuréticos confirmados en el seguimiento, un aumento > 20 mmHg del gradiente medio o hipertrofia del VI excesiva en ausencia de

hipertensión (clase IIb). Este último punto no ha sido suscrito por las posteriores Guías de la ACC/AHA de 2014.

2.2.2.1. Elección del procedimiento

La cirugía de reemplazo valvular aórtico continúa siendo hoy en día el tratamiento de elección en pacientes sintomáticos con EA grave. La TAVI se reserva hasta el momento como una alternativa terapéutica para los pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico y está comenzando a contemplarse en pacientes con riesgo quirúrgico moderado. La última actualización de las guías de práctica clínica de la AHA/ACC publicada en 2017 (116) recomienda la TAVI en pacientes sintomáticos con EA grave y alto riesgo quirúrgico, tras evaluar los riesgos individuales del paciente y sus preferencias (clase I, nivel de evidencia A). También la recomienda en pacientes sintomáticos con EA grave y riesgo quirúrgico prohibitivo en los que se prevea una supervivencia superior a 1 año tras la intervención (clase I, nivel de evidencia A). Como novedad, estas guías recogen que debe considerarse la TAVI en pacientes sintomáticos con EA grave y riesgo quirúrgico intermedio, tras evaluar los riesgos individuales del paciente y sus preferencias (clase IIa, nivel de evidencia B).

Las escalas de riesgo quirúrgico juegan por tanto un papel primordial a la hora de decidir la estrategia terapéutica. En concreto el Euroscore en sus diferentes versiones y el STS score se han impuesto en los últimos años como los modelos preferidos para predecir la mortalidad postoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Como norma general, el alto riesgo quirúrgico queda definido por un EuroSCORE logístico $> 20\%$ (6) o un STS PROM score $> 8\%$ (117). En cualquier caso, debe realizarse una valoración individualizada, llevada cabo por un equipo multidisciplinar (“heart team”), teniendo en cuenta la comorbilidad del paciente, la factibilidad técnica de la TAVI y el tipo de abordaje más indicado.

2.2.2.2. Cambio de paradigma en el tratamiento de la EA tras la introducción de la TAVI.

El primer implante transcatóter de una válvula aórtica en un ser humano se llevó a cabo en Francia en el año 2002 (118). Desde entonces el uso de la TAVI ha crecido exponencialmente, con más de 100000 implantes registrados en todo el Mundo.

El estudio PARTNER fue el primer ensayo aleatorizado diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento con TAVI. El estudio de la cohorte B del PARTNER (119) comparó el implante transcatóter con el tratamiento médico óptimo en pacientes con EA grave considerados inoperables debido a un riesgo quirúrgico prohibitivo. Los resultados, publicados en 2010, demostraron una reducción de la mortalidad por cualquier causa en los pacientes sometidos a TAVI del 20% en el primer año y del 27% en el tercero. Por su parte, el estudio de la cohorte A (120) puso de manifiesto la equivalencia entre la cirugía de recambio valvular y el implante transcatóter en pacientes con EA grave y elevado riesgo quirúrgico. Posteriormente, el ensayo US Corevalve comparó el IVA quirúrgico con el implante transcatóter de una válvula autoexpandible y fue el primer trabajo aleatorizado que reportó tasas de supervivencia después de 1 año de seguimiento superiores en el grupo de TAVI, en detrimento del tratamiento quirúrgico.

Tras la aprobación de los primeros dispositivos en Europa (prótesis Edwards SAPIEN y CoreValve), se pusieron en marcha los registros SOURCE (121) y CoreValve 18F (122), que demostraron que la TAVI es una técnica con buenos resultados inmediatos. Posteriormente surgieron numerosos registros internacionales, que han constatado el uso creciente de esta técnica, con buenos resultados a corto y medio plazo y con una progresiva reducción del número de complicaciones. De hecho, los estudios más recientes (123–125) tienen tasas de

supervivencia a 30 días > 95%, a lo cual ha contribuido el aumento de la experiencia en los centros y las mejoras técnicas de los dispositivos.

Uno de los primeros trabajos que ofreció datos de seguimiento a largo plazo fue el de Gurvitch et al (126), que incluyó a 70 pacientes tratados con la válvula de Edwards SAPIEN que sobrevivieron los 30 días iniciales tras el implante. La supervivencia fue del 81% al año, el 74% a los 2 años y el 61% a los 3 años y el estudio demostró un comportamiento estable del funcionamiento de la válvula. Los resultados fueron similares a los aportados por el registro italiano (127) con la prótesis CoreValve. Los datos de durabilidad y estabilidad de la función valvular a más largo plazo (4-5 años) se han confirmado en estudios más recientes como los publicados por Rodés-Cabau et al (128) o por Toggweiler et al (129). El trabajo de Rodés-Cabau (128) et al, que analizó los resultados a 5 años del Canadian Multicenter Experience Study, objetivó una mortalidad a los 42 meses del 55% y una de sus principales aportaciones fue la identificación de factores pronósticos a largo plazo. En este caso los principales factores predictores de mortalidad fueron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia renal crónica, la presencia de fibrilación auricular crónica y la fragilidad.

En 2014 se publicaron los resultados a largo plazo del brazo TAVI del PARTNER B (130), comunicando una mortalidad del 71,8% a los 5 años. Aunque los resultados del registro británico UK TAVI (131) y del italiano CoreValve (132) fueron más optimistas (mortalidad a los 5 años del 63 y 55% respectivamente), la mortalidad a largo plazo sigue siendo elevada. Estos resultados están probablemente condicionados por la inclusión de pacientes con una expectativa de vida muy reducida y ponen de manifiesto la importancia de realizar una selección exhaustiva de los candidatos a la hora de indicar la técnica.

En los últimos años ha crecido el interés por investigar la utilidad de la TAVI en pacientes de menor riesgo quirúrgico. Existen dos importantes estudios aleatorizados que han comparado el IVA quirúrgico y la TAVI en los pacientes de riesgo moderado. El Placement of Aortic Transcatheter Valve II (PARTNER II) (133) incluyó a pacientes con EA grave sintomática y un STS score $\geq 4\%$, sin encontrar diferencias significativas entre el IVA quirúrgico y transcáteter en el objetivo primario “muerte por cualquier causa o ictus incapacitante” a los 2 años de seguimiento. En la misma línea, el estudio Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients (SURTAVI) (134), analizó la eficacia y seguridad del TAVI (bioprótesis autoexpandible) respecto a la cirugía de sustitución valvular aórtica en pacientes de riesgo moderado (estimado entre 3-15% a 30 días mediante la escala STS-PROM). La TAVI demostró ser tan eficaz y segura como la cirugía de sustitución valvular, ofreciendo una menor incidencia de ictus incapacitante, de insuficiencia renal aguda, de necesidad de transfusión y de aparición de fibrilación auricular. Además, se constataron unos gradientes transprotésicos más bajos y una recuperación de la calidad de vida postprocedimiento más rápida. Por su parte, con la cirugía convencional se objetivó una menor probabilidad de insuficiencia aórtica residual, de complicaciones vasculares mayores y de necesidad de marcapasos permanente. Como se ha mencionado anteriormente, la última actualización de las Guías de la ACC/AHA ya contempla la indicación de TAVI en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio (clase IIa, nivel de recomendación B) (114).

2.2.2.3. Manejo actual en el paciente anciano

A pesar de que las guías de práctica clínica no establecen distinciones en la indicación de IVA en función de la edad, el beneficio de la actitud intervencionista en la población anciana sigue generando controversia. Esto en parte es debido a la infrarrepresentación de estos pacientes en los principales estudios que sientan las bases de las recomendaciones terapéuticas actuales.

Aunque algunos autores han sugerido lo contrario (9,135,136), en general la literatura soporta la idea de que los pacientes ancianos que se someten a IVA tienen un mejor pronóstico que aquellos que son tratados de forma conservadora (137,138). Varios estudios han reportado un buen pronóstico a largo plazo y una mejoría en la calidad de vida de los pacientes ancianos que sobreviven al periodo perioperatorio tras ser sometidos a IVA quirúrgico o transcáteter, (139–141). Además, la TAVI ha supuesto un antes y un después en el manejo de estos pacientes, ofreciéndoles una alternativa capaz de modificar la historia natural de su enfermedad. De hecho, en los grupos de edad más avanzada se ha producido un notable aumento del número de implantes transcáteter, frente a un discreto descenso del número de remplazos valvulares quirúrgicos (142). A pesar de ello, la mortalidad y el número de complicaciones son mayores en pacientes ancianos que en los sujetos más jóvenes, y la proporción de pacientes en los que se opta finalmente por el tratamiento conservador no es desdeñable (143,144). El registro PEGASO (141) incluyó a 928 octogenarios con EA grave sintomática. El estudio demostró una clara tendencia conservadora en nuestro medio: en el 46% de los casos se eligió una estrategia conservadora y un alto porcentaje de pacientes no llegaron a ser programados para IVA (74%). En los casos programados para IVA, la TAVI se empleó con mayor frecuencia que el IVA quirúrgico. Una vez más se objetivó que los pacientes sometidos a IVA tuvieron un mejor pronóstico que aquellos tratados de forma conservadora.

Por otra parte, los scores de riesgo habitualmente utilizados para estimar la mortalidad operatoria presentan importantes limitaciones en la población geriátrica, que no fue incluida en los estudios a partir de los cuales fueron diseñadas estas escalas. En los últimos años se ha puesto en valor un abordaje más amplio, incluyendo otras variables determinantes en la población anciana, como la fragilidad del paciente. La valoración de la fragilidad resulta hoy en día una pieza fundamental en el manejo de los pacientes con EA grave y ha demostrado su utilidad para predecir el pronóstico (145,146). Asimismo, se ha potenciado la

creación de equipos multidisciplinares, que resultan cruciales para elegir la estrategia más apropiada en cada caso.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

- En la actualidad, la población general de pacientes con EA grave tiene un perfil clínico complejo, destacando una edad media avanzada y una elevada comorbilidad.
- A pesar de que en pacientes con indicación de IVA éste supone una mejoría sintomática sustancial con una buena supervivencia a largo plazo, su empleo en la práctica clínica real es menos frecuente del que cabría esperar ateniéndonos a las recomendaciones actuales.
- Dado el complejo perfil clínico de los pacientes con EA grave, la predicción del pronóstico basada en la evaluación clínica subjetiva a menudo resulta dificultosa y poco fiable. En este contexto, la PM6M y el NT proBNP pueden resultar herramientas de apoyo útiles en la estratificación del riesgo de la población global con EA grave.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro estudio fueron:

1. Relativos al perfil clínico de los pacientes con EAO grave:

1.1. Definir las características clínicas de una población no seleccionada de pacientes con EA grave.

2. Relativos a las estrategias de tratamiento y factores que determinan su elección:

2.1. Analizar las estrategias terapéuticas adoptadas en un hospital sin Servicio de Cirugía Cardíaca ni programa TAVI.

2.2. Identificar los factores que determinan su elección.

3. Relativos a la utilidad de la PM6M y NTproBNP:

3.1. Demostrar la utilidad de la PM6M en la estratificación del riesgo de la población global con EA grave.

3.2. Demostrar la utilidad del NT proBNP en la estratificación del riesgo de la población global con EA grave.

3.3. Identificar los factores que identifican el subgrupo de pacientes con la mayor supervivencia libre de eventos en el seguimiento.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio.

El proyecto desarrollado consiste en un estudio de cohortes prospectivo, longitudinal, observacional y unicéntrico. El estudio cumple con los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario Santa Lucía. Los datos de carácter personal fueron tratados de acuerdo con la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

5.2. Muestreo y población de estudio.

Mediante muestreo consecutivo fueron seleccionados todos los pacientes diagnosticados de EA grave mediante un ecocardiograma-Doppler color realizado en la unidad de imagen cardiaca del Hospital General Universitario Santa Lucía entre los años 2012 y 2014. Se definió como EA grave aquella definida por una $V_{\max} A_o$ superior a 4 m/s o un AVA inferior a 1 cm².

Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento para participar en el estudio y fueron debidamente informados de las exploraciones complementarias que se iban a realizar y de sus potenciales complicaciones.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Presencia de EA grave, definida por una $V_{\text{máx Ao}}$ superior a 4 m/s o un AVA inferior a 1 cm^2 .
- Capacidad y voluntad de dar el consentimiento informado por el paciente o por su tutor legal en caso de pacientes incapacitados para la toma de decisiones.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Intervención previa sobre la válvula aórtica.
- Imposibilidad de llevar a cabo el seguimiento por ausencia de datos de filiación del paciente (dirección, número de teléfono, etc).

5.3. Recogida de datos.

El periodo de reclutamiento se llevó a cabo durante dos años consecutivos, de 2012 a 2014.

Los datos demográficos y referentes a los antecedentes personales del paciente fueron extraídos de su historia clínica informatizada.

En el momento de la inclusión, además de los datos extraídos del estudio de imagen, se realizó un electrocardiograma y una analítica básica.

En un periodo de 30 días desde el momento de la inclusión, los pacientes fueron sometidos a una PM6M si su situación clínica lo permitía y no existían otras limitaciones físicas que lo impidieran. Se instruyó al paciente para caminar a lo largo de un pasillo de 30 metros de longitud, con el objetivo de cubrir la máxima distancia posible durante 6 minutos, bajo supervisión de un médico o una enfermera con experiencia en la prueba. Tanto al inicio como al final del test se registraba la tensión arterial. Durante el desarrollo de la prueba, se controlaban regularmente la saturación de oxígeno y la frecuencia cardiaca mediante pulsioximetría y se comunicaba al paciente el tiempo transcurrido cada dos minutos. Transcurridos los 6 minutos, al concluir la prueba, se medía la distancia recorrida en metros.

Por último, se estimó la situación funcional, la comorbilidad y el riesgo quirúrgico de los pacientes mediante el cálculo de diferentes índices validados:

- Índice de comorbilidad de Charlson, en su versión original y en la modalidad que incorpora puntuación adicional según la edad a partir de la cuarta década (índice de comorbilidad de Charlson-Edad) (147) (tabla 2).

- Índice de funcionalidad de Katz (148) (tabla 3). Se consideró funcionalidad disminuida si Índice de Katz > 1 .

- Escala de riesgo quirúrgico Euroscore II (149).

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad vascular periférica Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejia) Demencia Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad del tejido conectivo Enfermedad ulcerosa Enfermedad hepática leve Diabetes (sin complicaciones)	1 punto
Diabetes con daño a órgano blanco Hemiplejia Enfermedad renal moderada o severa Tumor sólido secundario (no metastásico) Leucemia Linfoma, mieloma múltiple	2 puntos
Enfermedad hepática moderada o severa	3 puntos
Tumor sólido secundario metastásico Sida	6 puntos

Tabla 2. Índice de Comorbilidad de Charlson.

- Para ajustar el índice por edad debe sumarse al riesgo del paciente un punto por cada década por encima de los 40 años.
- En general se considera elevada comorbilidad con una puntuación ≥ 3 en la versión original y ≥ 5 en la versión ajustada por edad.

A	Independiente en todas sus funciones.
B	A Independiente en todas las funciones menos en una de ellas.
C	Independiente en todas las funciones menos en el baño y otra cualquiera.
D	Independiente en todas las funciones menos en el baño, vestido y otra cualquiera.
E	Independiente en todas las funciones menos en el baño, vestido, uso del w.c. y otra cualquiera.
F	Independencia en todas las funciones menos en el baño, vestido, uso del w.c., movilidad y otra cualquiera de las dos restantes.
G	Dependiente en todas las funciones.
H	Dependiente en al menos dos funciones, pero no clasificable como C, D, E o F.

Tabla 3. Índice de funcionalidad de Katz.

5.4. Variables recogidas.

A continuación, se enumeran las variables recogidas en nuestra base de datos:

- Variables sociodemográficas: Edad y sexo.
- Medidas antropométricas: Peso, talla, IMC y superficie corporal (SC) para normalizar las medidas.

- Antecedentes personales:
 - Factores de riesgo cardiovascular: HTA, diabetes mellitus, dislipemia, hábito tabáquico, cardiopatía isquémica, ictus o accidente isquémico transitorio y enfermedad vascular periférica.
 - Patología extracardiaca grave: oncológica, neumológica, neurológica o psiquiátrica, musculoesquelética, ERC terminal, cirrosis hepática y otras afecciones significativas.
 - Otras cardiopatías significativas.
 - Diagnóstico de EA previamente conocido (ambulatorio) o caso de nuevo diagnóstico (incidente).
- Situación funcional, comorbilidad y riesgo quirúrgico:
 - Índice de comorbilidad de Charlson, en su versión original y en la modalidad que incorpora puntuación adicional según la edad a partir de la cuarta década (Índice de Charlson edad) (147) (tabla 2).
 - Índice de funcionalidad de Katz (148) (tabla 3).
- Escala de riesgo quirúrgico European System for Cardiac Operation Risk

Evaluation II (Euroscore II) (149): fue el sistema elegido en este estudio para la estratificación de riesgo quirúrgico por ser uno de los modelos preferidos para predecir la mortalidad postoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

- Tratamiento crónico en el momento de la inclusión: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), betabloqueantes, calcioantagonistas, diuréticos y estatinas.

- Analítica sanguínea: las muestras fueron extraídas mediante venopunción periférica por personal de enfermería experimentado.
 - Creatinina y filtrado glomerular (FG): el FG se calculó utilizando la fórmula de Cockcroft y Gault. Se definió ERC moderada a severa como aquella con un FG inferior a 60ml/min/1.73m².
 - Hemoglobina (Hb) (g/dl): La anemia quedó definida por una Hb <13g/dl en hombres e <12g/dl en mujeres.
 - NT proBNP (pg/ml) y NT proBNP ratio: la determinación de las concentraciones plasmáticas de NT proBNP se realizó de forma ciega, mediante un inmunoensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich de un paso basado en la tecnología LOCI®. La sensibilidad analítica del método fue ≤ 5 pg/ml. Para realizar el análisis se utilizó el sistema Dimension Vista® y los cartuchos de reactivos Flex® (ambos de Siemens Healthcare, Alemania). A partir de los resultados obtenidos por el laboratorio en un grupo de estudio de referencia, se estableció como valor de referencia de NT proBNP el percentil 95 para cada rango de

edad, en función del sexo. El NT proBNP ratio se calculó dividiendo la concentración plasmática de NT proBNP del paciente por su valor de referencia. Se consideró la presencia de NT proBNP activado cuando el NT proBNP ratio del paciente era superior a la unidad.

- Electrocardiograma de 12 derivaciones: ritmo y criterios de HVI, basados en el cálculo de los índices de Sokolow Lyon, Cornell y producto de Cornell. Se consideró HVI cuando el índice de Sokolow Lyon era $\geq 3,5$ mV (35 mm) y/o el índice de Cornell era $> 2,8$ mV (28 mm) en hombres o > 2 mV (20mm) en mujeres y/o el producto de Cornell > 2440 mm.ms.
- Ecocardiografía Doppler:

En todos los pacientes se realizó una Ecocardiografía-Doppler reglada con un equipo SIEMENS SC2000, explorando todas las ventanas posibles, incluyendo la paraesternal derecha y la supraesternal. Se estableció la etiología de la EA (calcificada sobre válvula tricúspide, calcificada sobre anomalía valvular congénita o reumática) y se realizaron las medidas y cálculos recomendados por las sociedades de ecocardiografía (150), siendo preceptivo recopilar los siguientes datos:

- Medidas bidimensionales (expresadas en mm): anillo aórtico en sístole, diámetro del TSVI, diámetros telediastólico (DTDVI) y telesistólico (DTSVI), grosor del septo interventricular (SIV) y de la pared posterior (PP), todos ellos expresados en milímetros (mm). Mediante la fórmula del cubo se halló la masa ventricular izquierda y, dividiéndola entre la SC del paciente, se calculó el índice de masa ventricular (IMV).

- Doppler continuo: $V_{\text{máx Ao}}$, expresada en m/s, e integral velocidad tiempo del flujo aórtico, a partir de la cual se estimó el gradiente medio, expresado en mmHg.
- Doppler pulsado: Velocidad máxima en el TSVI, integral velocidad tiempo del flujo del TSVI.
- AVA, calculada mediante la ecuación de continuidad y expresada en cm^2 .
- FEVI, determinada mediante Simpson biplano.
- Índice de volumen sistólico del VI (IVS), calculado mediante la división del volumen sistólico entre la SC y expresado en ml/m^2 .
- PSAP, expresada en mmHg y determinada a través del pico del gradiente de presión sistólica desde el ventrículo derecho (VD) a la aurícula derecha (AD) y de la estimación de la presión en la AD.
- Se consideró EA grave de flujo normal y gradiente elevado a aquella con una $V_{\text{máx Ao}} \geq 4$ m/s, un gradiente medio ≥ 40 mmHg y un AVA < 1 cm^2 . La EA de bajo flujo y bajo gradiente con FEVI deprimida quedó definida por un AVA < 1 cm^2 , un gradiente medio < 40 mmHg, una FEVI $< 50\%$ y un IVS < 35 mL/m^2 . La EA de bajo flujo y bajo gradiente paradójico quedó definida por un AVA < 1 cm^2 , una $V_{\text{máx Ao}} < 4$ m/s, un gradiente medio < 40 mmHg y una FEVI $\geq 50\%$.

En los pacientes con fibrilación auricular todas las medidas fueron promediadas considerando al menos 5 ciclos cardiacos

- DPM6, recogida en la subpoblación capaz de caminar y expresada en metros.

- Presencia o ausencia de síntomas: en el momento de la inclusión los pacientes se consideraron sintomáticos si presentaban angina clásica o probable, síncope o presíncope, o disnea con una clase funcional III ó IV de la New York Heart Association.
- Estrategia de tratamiento recibida durante el seguimiento. En caso de IVA se documentó el tipo de técnica utilizada, quirúrgica o transcatóter.
- Eventos durante el seguimiento: muerte por cualquier causa e ingreso hospitalario de causa cardíaca.

5.5. Seguimiento.

El periodo de seguimiento comenzó en el momento de la inclusión y se prolongó durante dos años. Los pacientes fueron evaluados periódicamente en las consultas externas del servicio de cardiología, a criterio del cardiólogo clínico responsable, siguiendo las recomendaciones establecidas por las guías de práctica clínica. Empleamos los informes digitalizados para recoger los eventos ocurridos durante el seguimiento y, en caso de no disponer de dichos informes, recurrimos a la entrevista telefónica.

Se consideró evento durante el seguimiento: la muerte por cualquier causa o el ingreso hospitalario de causa cardíaca. En caso de IVA se registró el tipo de intervención llevada a cabo (quirúrgica o transcatóter) y se continuó el seguimiento. No obstante, cuando evaluamos la utilidad de la PM6M y del NT proBNP en la subpoblación que realizó la PM6M el seguimiento quedó censurado en el momento del IVA.

5.6. Análisis estadístico.

Los datos recogidos fueron inicialmente almacenados en una base de datos creada por el programa Microsoft Excel 2007. Se asignó un número a cada paciente, de modo que solamente los investigadores principales tenían acceso a la verdadera identidad de los participantes, con el fin de poder llevar a cabo el seguimiento. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics para Windows, versión 23.0.

Inicialmente, realizamos un análisis descriptivo de la cohorte global. Las variables cuantitativas se expresaron como media±desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIQ). Las comparaciones entre dos grupos de variables continuas se realizaron aplicando el test de la *t* de Student o la prueba de la *U* de Mann-Whitney-Wilcoxon, en función de sus distribuciones. Las variables cualitativas se representaron como porcentaje y su comparación bivariable se realizó mediante la prueba de la χ^2 , aplicando la prueba exacta de Fisher en caso necesario. La normalidad de las distribuciones se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov con corrección de Lilliefors y la homogeneidad de las varianzas a través de la prueba F-Snedecor.

Mediante una regresión de Cox univariable, analizamos en la muestra inicial la asociación entre la mortalidad y la estrategia terapéutica utilizada.

Posteriormente se seleccionó un subconjunto constituido por los pacientes que habían realizado la PM6M. En este grupo analizamos mediante el método de riesgos proporcionales la asociación individual entre la DPM6 y el objetivo primario y entre la activación del NT proBNP y el objetivo primario. Para valorar la asociación

bivariable entre la DPM6 y otras variables continuas potencialmente relacionadas con ella se emplearon los coeficientes de correlación de Pearson o de Spearman.

Por otra parte, se realizó una regresión de Cox univariable para valorar la asociación entre el objetivo del estudio y otras variables relacionadas con la DPM6 y con la activación del NT proBNP.

A continuación, se comprobó la asociación de la DPM6 en un modelo de regresión de Cox ajustado por el índice de comorbilidad de Charlson, la presencia de síntomas, la presencia de anemia, la activación del NT proBNP, el AVA y la FEVI. La DPM6 se introdujo en el modelo de Cox como variable tipificada, de modo que su hazard ratio refleja el riesgo asociado a la variación en una desviación estándar.

Dicotomizamos la variable “DPM6” estableciendo como punto de corte la mediana y repetimos el análisis multivariable introduciéndola como variable categórica. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para ilustrar la supervivencia libre de eventos, utilizando para su comparación el método de los rangos logarítmicos.

A la hora de llevar a cabo el análisis siempre se tuvo en cuenta el primer evento acontecido durante el seguimiento.

Finalmente, asignamos una puntuación ponderada a cada una de las tres variables que mostraron una asociación independiente con el objetivo, proporcional a su hazard ratio en el modelo de regresión de Cox. Con el fin de construir categorías de riesgo, creamos una nueva variable resultante de la suma de las puntuaciones atribuidas a las tres variables contempladas. Mediante un análisis de supervivencia ilustramos las diferencias entre las distintas categorías de riesgo.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Características de la muestra.

6.1.1. Parámetros extraídos de la evaluación clínica

Entre los años 2012 y 2014 se reclutaron 182 pacientes con EA grave y una mediana de edad de 77 años (71-81,25). El 53,8% de la muestra eran mujeres. Las características basales de la población general quedan expuestas en la tabla 4.

La mayoría de los pacientes incluidos fueron reclutados en el ámbito ambulatorio (62,6%) y el 45,6% fueron considerados casos incidentes, ya que la EA no era conocida previamente a la realización del ecocardiograma que supuso su inclusión. El 53,3% de los pacientes presentaban síntomas atribuibles a la EA en el momento de la inclusión.

Entre los factores de riesgo cardiovascular evaluados, la HTA fue el más prevalente en nuestra población de estudio, presente en el 81,9% de los pacientes. El 56% de los pacientes recibían tratamiento combinado con al menos 2 fármacos. Los IECA o ARA II fueron los fármacos más empleados. Aproximadamente la mitad de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con estatinas.

Unidades de medida		Población Global (n=182)
<i>Factores demográficos</i>		
Edad (años)	mediana (RIQ)	77 (71-81,25)
Sexo (mujeres)	N (%)	98 (53,8)
Índice Masa Corporal (kg/m ²)	media±DE	29,45±4,66
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>		
Hipertensión arterial	N (%)	149 (81,9)
Diabetes mellitus	N (%)	73 (40,1)
Hipercolesterolemia	N (%)	97 (53,3)
Tabaquismo	N (%)	23 (12,6)
<i>Antecedentes cardiovasculares</i>		
Cardiopatía Isquémica	N (%)	41 (22,5)
Enfermedad vascular cerebral o periférica	N (%)	30 (16,5)
<i>Comorbilidad, riesgo quirúrgico y situación funcional</i>		
Índice de Charlson	mediana (RIQ)	3 (1,74-4)
Índice de Charlson-Edad	mediana (RIQ)	6 (5-8)
EuroSCORE II	mediana (RIQ)	1,94 (1,26-3,31)
Dependencia (Katz≥1)	N (%)	41 (22,5)
<i>Escenario clínico</i>		
Caso incidente	N (%)	83 (45,6)
Paciente ambulatorio	N (%)	114 (62,6)
Síntomas	N (%)	97 (53,3)
<i>Tratamiento crónico</i>		
Diurético	N (%)	83 (45,6)
IECA/ARA	N (%)	114 (62,6)
Betabloqueante	N (%)	74 (40,7)
Calcioantagonista	N (%)	39 (21,4)
Estatina	N (%)	100 (54,9)

Tabla 4. Características clínicas basales de la población.

* IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARAII: antagonistas del receptor de angiotensina II.

Resulta destacable que la mediana del índice de comorbilidad de Charlson-Edad fue de 6 puntos (5-8), lo cual traduce una elevada comorbilidad. En lo referente a la patología vascular, 22,5% de los pacientes tenían un diagnóstico previo de cardiopatía isquémica y el 16,5% de enfermedad vascular cerebral o periférica. El 58,8% de los pacientes presentaba alguna afección extracardiaca grave. Se analizó la prevalencia de afecciones extracardiacas graves clasificadas por aparatos, predominando la patología respiratoria, seguida de la neurológica/psiquiátrica y de las enfermedades musculoesqueléticas invalidantes (figura 2). Además, el 22,5%

de los pacientes reclutados eran dependientes en al menos una función básica de la vida diaria (Índice de Katz ≥ 1).

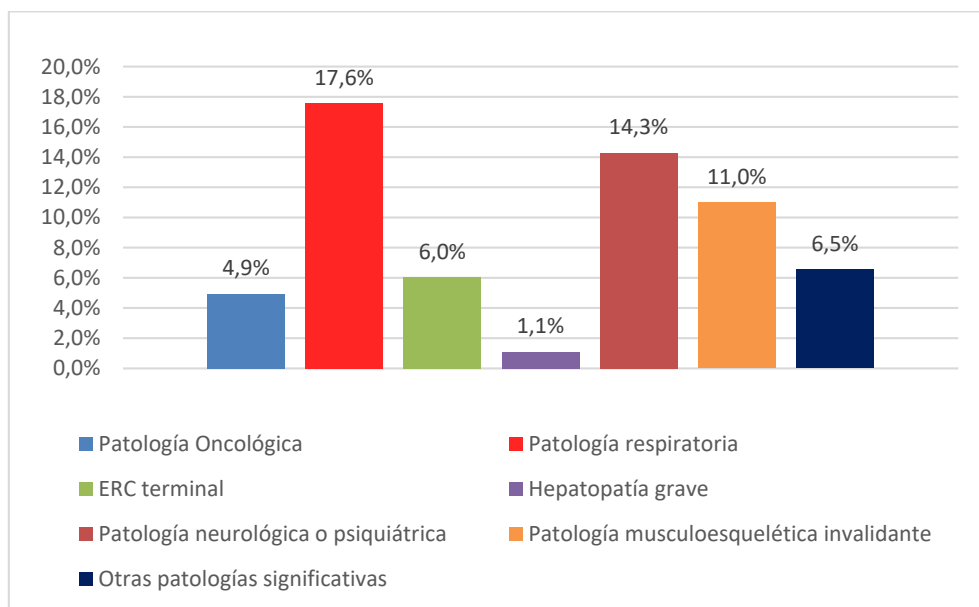


Figura 2. Comorbilidades por aparatos.

* ERC: Enfermedad renal crónica.

6.1.2. Parámetros extraídos de las exploraciones complementarias

En la tabla 5 se exponen los parámetros basales extraídos de la realización de la ecocardiografía, el electrocardiograma y la analítica.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio tenían una FEVI conservada. De hecho, de los 182 pacientes solamente 23 (12,6%) tenían una FEVI $\leq 50\%$.

En lo referente a los valores que definen la severidad de la EA, la mediana de la V_{máx} Ao fue de 4,30 m/s (RIQ 4,12-4,63), la del AVA de 0,72 cm² (RIQ 0,60-0,85) y la media del gradiente medio fue de 50,92 \pm 13,42 mmHg. Cabe señalar que

21 pacientes (11,5%) fueron diagnosticados de EA grave de bajo flujo y bajo gradiente, de los cuales 13 tenían una FEVI >50% (EA de bajo flujo y bajo gradiente paradójico).

EL 10,4% de los pacientes tenían una PSAP superior o igual a 55 mmHg.

En el momento de la inclusión la mayoría de los pacientes se encontraba en ritmo sinusal y el 69,2% cumplía criterios electrocardiográficos de HVI por al menos uno de los criterios predefinidos.

Unidades de medida		Población Global (n=182)
<i>Parámetros ecocardiográficos</i>		
Índice Masa Ventricular (g/ m ²)	media±DE	126,49±31,64
FEVI (%)	mediana (RIQ)	65 (57,75-70,25)
Relación E/A	media±DE	0,99±0,53
V máx Ao (m/s)	mediana (RIQ)	4,30 (4,12-4,63)
Gradiente medio (mmHg)	media±DE	50,92±13,42
Área Válvular Aórtica (cm ²)	mediana (RIQ)	0,72 (0,60-0,85)
Índice Área Válvular Ao(cm ² / m ²)	mediana (RIQ)	0,39 (0,34-0,45)
PSAP (mmHg)	mediana (RIQ)	42 (33,5-53)
<i>Parámetros electrocardiográficos</i>		
HVI	N (%)	126 (69,2)
Ritmo sinusal	N (%)	153 (84,1)
<i>Parámetros analíticos</i>		
NT proBNP (pg/ml)	mediana (RIQ)	1302 (412,5-5267)
NT proBNP ratio	mediana (RIQ)	1,65 (0,61-4,95)
ERC	N (%)	83 (45,6)
Anemia	N (%)	71 (39)

Tabla 5. Características basales de la población extraídas de las exploraciones complementarias.

* FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda. V máx Ao: velocidad máxima transvalvular aórtica. PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. ERC: enfermedad renal crónica.

En cuanto a los resultados analíticos, resulta destacable que la mediana del NT proBNP ratio superaba la unidad (1,65). Por otra parte, 45,6% de los pacientes cumplían criterios de ERC, con un FG inferior a 60ml/min/1.73m².

6.1.3. Características de la muestra en función de la estrategia de manejo terapéutico escogida.

De los 182 individuos participantes en el estudio, solamente 66 (36,3%) fueron sometidos a IVA. La comparativa de las características basales entre los pacientes sometidos a IVA y aquellos que fueron tratados de forma conservadora queda plasmada en las tablas 6 y 7 y pone de manifiesto los factores que pudieron jugar un papel en la estrategia de manejo escogida.

Como puede observarse, la mediana de edad de los pacientes tratados de forma conservadora fue superior (80 años) a la de los pacientes sometidos a IVA (74 años).

Las puntuaciones obtenidas en las escalas de evaluación de la comorbilidad (índice de Charlson-Edad), del riesgo quirúrgico (EuroSCORE II) y de la dependencia (Katz) fueron menos favorables en el grupo de tratamiento conservador (Figuras 3 y 4).

El tratamiento crónico de los pacientes resultó similar en ambos grupos, salvo por un mayor empleo de diuréticos en los pacientes no sometidos a IVA.

En cuanto a los datos de severidad de la estenosis, los pacientes intervenidos presentaban una V máx Ao y un gradiente medio superiores a los del grupo de manejo conservador. Resulta interesante destacar que de los 21 casos

diagnosticados de EA grave de bajo flujo y bajo gradiente, sólo 4 fueron intervenidos, 3 de los cuales tenían una FEVI \geq 50%. Los pacientes manejados de forma conservadora presentaban una mayor PSAP y solo 2 de los 19 pacientes con PSAP \geq 55mmHg fueron sometidos a IVA.

La proporción de pacientes que presentaba datos electrocardiográficos de HVI por al menos uno de los criterios predefinidos fue superior en el grupo de pacientes sometidos a IVA.

Con respecto a los resultados analíticos, la ERC resultó más prevalente en el grupo de pacientes manejados de manera conservadora y el NT proBNP ratio resultó superior en el grupo de los pacientes que fueron sometidos a IVA.

En resumen, los pacientes manejados de forma conservadora, sin IVA, se caracterizaron por ser más añosos y tener mayor comorbilidad y por tanto un riesgo quirúrgico superior. Los datos ecocardiográficos de severidad propios de la estenosis aórtica clásica o de gradiente elevado fueron más pronunciados en los pacientes sometidos a IVA. Por último, cabe destacar que la presencia de síntomas fue similar en ambos grupos.

Unidades de medida		IVA (n=66)	No IVA (n=116)	p
Factores demográficos				
Edad (años)	mediana (RIQ)	74 (68-79,25)	80 (71,25-83,75)	<0,001
Sexo (mujeres)	N (%)	35 (53)	63 (54,3)	0,868
Índice Masa Corporal (kg/m²)	media±DE	28,43±3,78	30,04±5,01	0,025
Factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión arterial	N (%)	56 (84,8)	93 (80,2)	0,431
Diabetes mellitus	N (%)	25 (37,9)	48 (41,4)	0,643
Hipercolesterolemia	N (%)	35 (53)	62 (53,4)	0,957
Tabaquismo	N (%)	11 (16,7)	12 (10,3)	0,217
Antecedentes cardiovasculares				
Cardiopatía Isquémica	N (%)	15 (22,7)	26 (22,4)	0,961
Enfermedad vascular cerebral o periférica	N (%)	8 (12,1)	22 (19)	0,232
Comorbilidad, riesgo quirúrgico y situación funcional				
Índice Charlson	mediana (RIQ)	2,50 (1-3,25)	3 (2-4)	0,053
Índice Charlson-Edad	mediana (RIQ)	5 (4-7)	7 (5-8)	<0,001
EuroSCORE II	mediana (RIQ)	1,63 (1,00-2,18)	2,20 (1,35-3,84)	<0,001
Dependencia (Katz≥1)	N (%)	4 (6,1)	37 (31,9)	<0,001
Escenario clínico				
Caso incidente	N (%)	26 (39,4)	57 (49,1)	0,204
Paciente ambulatorio	N (%)	44 (66,7)	70 (60,3)	0,397
Síntomas	N (%)	37 (56,1)	60 (51,7)	0,573
Tratamiento crónico				
Diurético	N (%)	23 (34,8)	60 (51,7)	0,028
IECA/ARA	N (%)	40 (60,6)	74 (63,8)	0,669
Betabloqueante	N (%)	24 (36,4)	50 (43,1)	0,374
Calcioantagonista	N (%)	9 (13,6)	30 (25,9)	0,053
Estatina	N (%)	38 (57,6)	62 (53,4)	0,591

Tabla 6. Características clínicas basales de la población en función de la estrategia de tratamiento realizada.

* IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARAII: antagonistas del receptor de angiotensina II.

Unidades de medida		IVA (n=66)	No IVA (n=116)	p
Parámetros ecocardiográficos				
Índice Masa ventricular (g/ m ²)	media±DE	130,63±30,23	123,85±32,40	0,212
FEVI (%)	mediana (RIQ)	66 (60-71,25)	65 (56,25-70)	0,264
Relación E/A	media±DE	0,96±0,59	1,01±0,49	0,568
V máx Ao (m/s)	mediana (RIQ)	4,45 (4,22-4,72)	4,25 (4,06-4,60)	0,009
Gradiente medio mmHg)	media±DE	53,56±12,74	49,41±13,61	0,045
Área Válvular aórtica (cm ²)	mediana (RIQ)	0,70 (0,57-0,83)	0,74 (0,60-0,86)	0,277
Índice Área Válvular aórtica (cm ² / m ²)	mediana (RIQ)	0,38 (0,33-0,43)	0,39 (0,34-0,47)	0,312
PSAP (mmHg)	mediana (RIQ)	38,5 (30,75-42,5)	47,50 (35-55,75)	0,013
Parámetros electrocardiográficos				
HVI	N (%)	53 (80,3)	73 (62,9)	0,015
Ritmo sinusal	N (%)	58 (87,9)	95 (81,9)	0,289
Parámetros analíticos				
NT proBNP (pg/ml)	mediana (RIQ)	1402 (592-4092)	1190 (376-6476)	0,671
NT proBNP ratio	mediana (RIQ)	2,85 (0,83-6,96)	1,37 (0,54-4,29)	0,038
ERC	N (%)	22 (33,3)	61 (52,6)	0,012
Anemia	N (%)	23 (34,8)	48 (41,4)	0,385

Tabla 7. Características basales de la población extraídas de las exploraciones complementarias en función de la estrategia de tratamiento realizada.

* FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda. V máx Ao: velocidad máxima transvalvular aórtica. PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. ERC: enfermedad renal crónica.

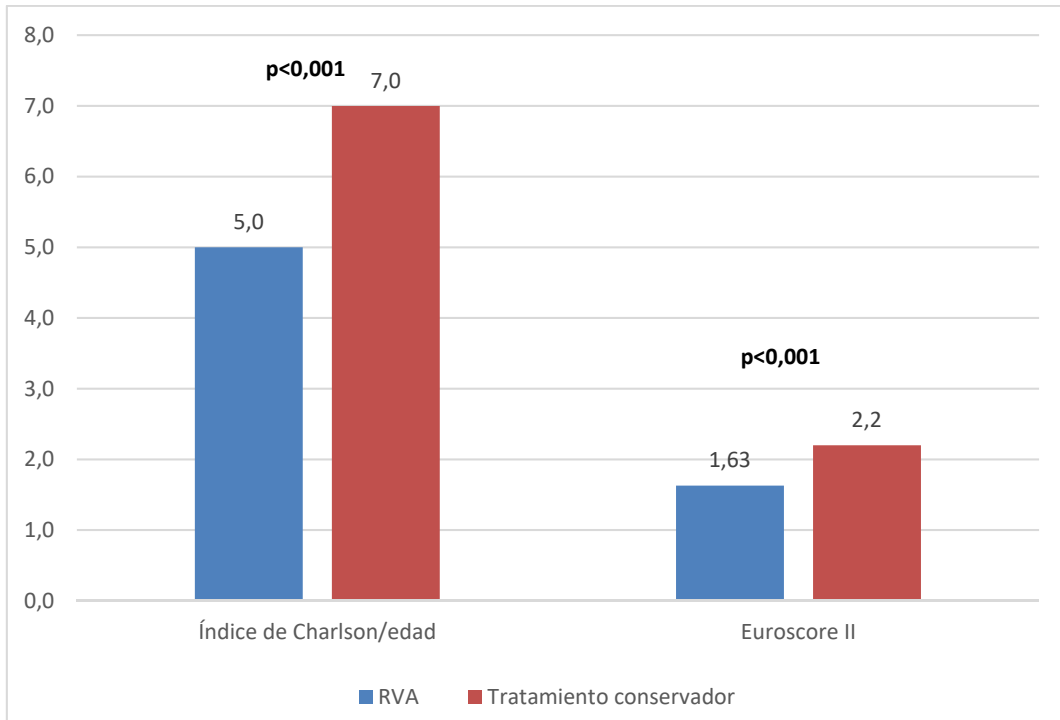


Figura 3. Puntuación obtenida en las escalas de comorbilidad y riesgo quirúrgico en función de la estrategia de manejo terapéutico realizada.

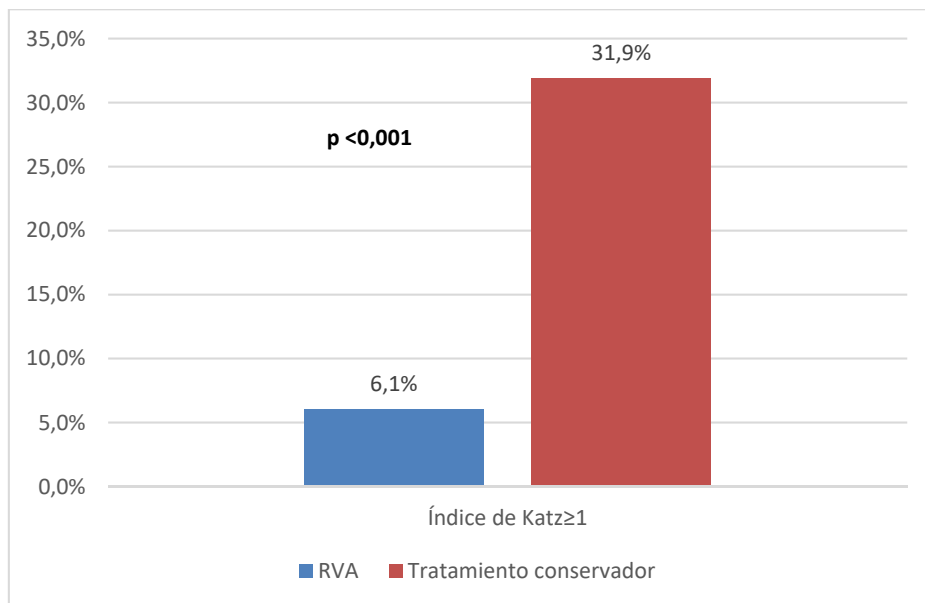


Figura 4. Proporción de pacientes dependientes para al menos una actividad básica de la vida diaria en función de la estrategia de manejo terapéutico realizada.

6.2. Eventos durante el seguimiento en la población global.

La mediana de seguimiento de la población global fue de 936 días (RIQ 638-1111), sin producirse ninguna pérdida durante el seguimiento.

A lo largo de este periodo, 100 pacientes (59,4%) alcanzaron el objetivo “muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca”; setenta de ellos (70%) habían sido inicialmente considerados sintomáticos y 30 (30%) estaban asintomáticos en el momento de la inclusión. En 33 casos (33%) el primer evento documentado fue la muerte.

La tabla 8 enfrenta las características clínicas de los pacientes que permanecieron libres de eventos con las de los que alcanzaron el objetivo “muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca”. Estos últimos eran mayores, con mayor comorbilidad, mayor riesgo quirúrgico y mayor grado de dependencia. No hubo diferencias entre ambos grupos en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular ni en el tratamiento médico que recibieron, salvo por el mayor empleo de diuréticos en el grupo con eventos. Los pacientes que alcanzaron el objetivo “muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca” tenían un AVA más pequeña, una FEVI más baja y una mayor prevalencia de ERC y anemia. Además, en este grupo la proporción de pacientes con activación del NT proBNP fue mayor.

Unidades de medida		No eventos (n=82)	Eventos (n=100)	p
Factores demográficos				
Edad (años)	mediana (RIQ)	73 (65,75-80)	80 (74-83,75)	<0,001
Sexo (mujeres)	N (%)	43 (52,4)	55 (55)	0,732
Índice Masa Corporal (kg/m ²)	media±DE	30,02±5,03	29,00±4,30	0,387
Factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión arterial	N (%)	64 (78)	85 (85)	NS
Diabetes mellitus	N (%)	30 (36,6)	43 (43)	NS
Hipercolesterolemia	N (%)	42 (51,2)	55 (55)	NS
Tabaquismo	N (%)	12 (14,6)	11 (11)	NS
Antecedentes cardiovasculares				
Cardiopatía Isquémica	N (%)	20 (24,4)	21 (21)	NS
Enfermedad vascular cerebral o periférica	N (%)	8 (9,8)	22 (22)	0,027
Comorbilidad, riesgo quirúrgico y situación funcional				
Índice Charlson	mediana (RIQ)	2 (1-3)	3 (2-5)	<0,001
Índice Charlson- Edad	mediana (RIQ)	5 (4-7)	7 (6-8)	<0,001
EuroSCORE II	mediana (RIQ)	1,38 (0,76-1,93)	2,49 (1,8-4)	<0,001
Dependencia (Katz≥1)	N (%)	5 (6,1)	36 (36)	<0,001
Escenario clínico				
Caso incidente	N (%)	40 (48,8)	43 (43)	NS
Paciente ambulatorio	N (%)	65 (79,3)	49 (49)	<0,001
Síntomas	N (%)	27 (32,9)	70 (70)	<0,001
Tratamiento crónico				
Diurético	N (%)	22 (26,8)	61 (61)	<0,001
IECA/ARA	N (%)	54 (65,9)	60 (60)	NS
Betabloqueante	N (%)	31 (37,8)	43 (43)	NS
Calcioantagonista	N (%)	17 (20,7)	22 (22)	NS
Estatina	N (%)	49 (59,8)	51 (51)	NS
Parámetros extraídos de las exploraciones complementarias				
FEVI	mediana (RIQ)	67 (60-70)	62 (55-70)	0,047
AVA	mediana (RIQ)	0,79 (0,64-0,90)	0,69 (0,58-0,81)	0,003
Activación del NT proBNP ^a	N (%)	37 (47,4)	68 (71,6)	<0,001
ERC	N (%)	27 (32,9)	56 (56)	0,002
Anemia	N (%)	25 (30,5)	46 (46)	0,033

Tabla 8. Características basales de la población en función de la presencia de eventos.

a. La activación del NT proBNP quedó definida por un NT proBNP ratio superior a la unidad.

* IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARAII: antagonistas del receptor de angiotensina II. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda. DPM6: distancia recorrida en la prueba de la marcha de los seis minutos. ERC: enfermedad renal crónica. NS: no significativo.

Tal y como ilustra la Figura 5, de los 182 pacientes incluidos en el estudio, 67 (36,8%) requirieron en algún momento ingreso por causa cardíaca, a pesar de lo cual 38 fueron tratados de forma conservadora. Los 29 ingresos restantes se produjeron entre los pacientes pertenecientes al grupo que recibió IVA, pero en 26 casos acontecieron antes de la intervención y solamente se registraron tres hospitalizaciones tras el IVA.

Como ya hemos mencionado, de los 182 pacientes incluidos, solo 66 (36,3%) fueron sometidos a IVA. La mediana de tiempo transcurrido desde el momento de la inclusión hasta el IVA fue de 330 días (RIQ 165-513). Cincuenta pacientes recibieron IVA quirúrgico. En 8 de estos casos, además de la intervención sobre la válvula aórtica, se actuó sobre otra válvula o sobre la circulación coronaria. En los 16 pacientes restantes se recurrió al IVA mediante TAVI.

A lo largo de todo el seguimiento fallecieron 57 pacientes, 50 en el grupo de manejo conservador (43,1%) y 7 de los pacientes sometidos a IVA (10,6%). De los 7 pacientes fallecidos tras el IVA, 3 lo hicieron precozmente, antes del alta hospitalaria (dos de ellos tras IVA quirúrgico y uno tras TAVI realizada por vía transapical). En el grupo de pacientes fallecidos sin IVA la mediana de tiempo hasta la muerte fue de 315 días (108,25-572,50). La mortalidad al año de seguimiento en los pacientes no intervenidos fue del 25,9%. De los 50 fallecidos en el grupo de manejo conservador, 22 habían tenido ingresos previos de causa cardíaca. Cabe destacar que 15 de los pacientes fallecidos sin IVA habían sido considerados asintomáticos en el momento de la inclusión, pero 3 de ellos habían desarrollado síntomas durante el seguimiento y 6 habían precisado ingreso por causa cardíaca.

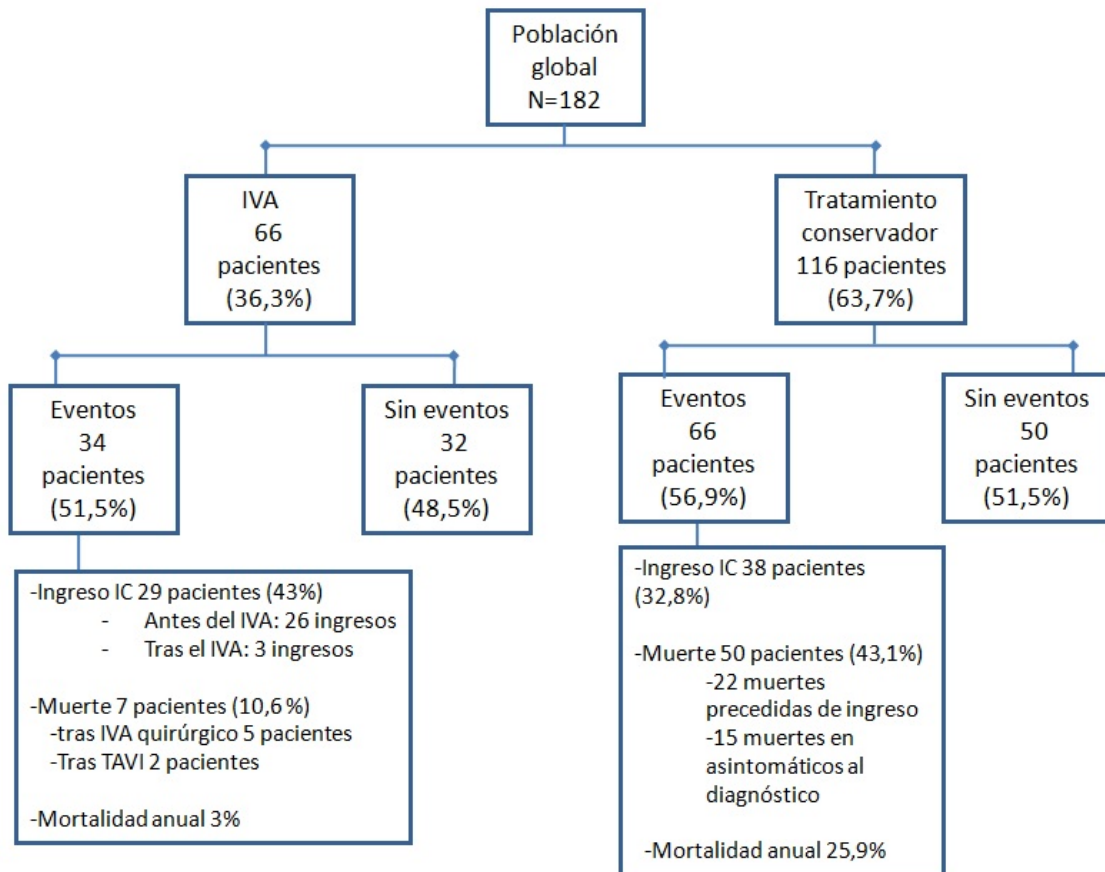
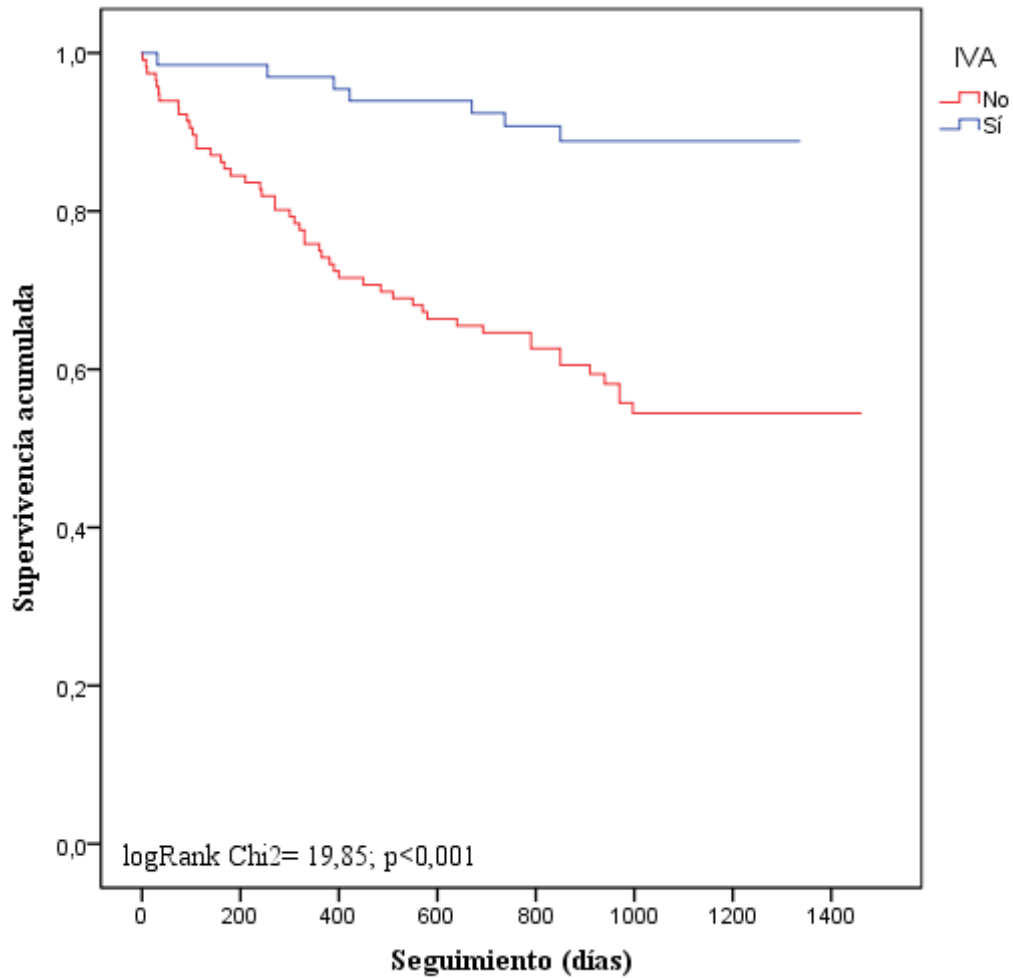


Figura 5. Flujo de pacientes y tasas de ingreso de causa cardiaca y de mortalidad durante el seguimiento en función de la estrategia de manejo terapéutico realizada.

En definitiva, la estrategia de tratamiento conservador supuso una mayor mortalidad en la población global con EA grave (HR = 0,199, IC 95% 0,09-0,43; $p < 0,001$) (Figura 6).



Días		0	365	730	1095
Muertes acumuladas/ Población en riesgo	Tratamiento conservador	0/116	29/87	41/71	50/25
	IVA	0/66	2/64	5/58	7/24

Figura 6. Supervivencia acumulada en función de la estrategia de manejo terapéutico realizada.

6.3. Evaluación de la utilidad pronóstica de la prueba de la marcha de los 6 minutos y del NT proBNP en los pacientes con EA.

6.3.1. Características de la muestra de pacientes que realizaron la PM6M

Con el fin de evaluar la utilidad pronóstica de la PM6M seleccionamos dentro de nuestra muestra a aquellos pacientes a los que se les realizó la PM6M. De los 182 pacientes reclutados en el estudio, 149 pacientes realizaron la PM6M en el momento de la inclusión. El test no pudo realizarse en 33 casos (18%) debido a la incapacidad de los pacientes para deambular de forma autónoma, ocasionada bien por una limitación de la movilidad de causa extracardiaca o bien por permanecer en clase funcional IV. Constatamos que los pacientes incapaces de realizar la PM6M eran mayores [81 años (RIQ: 75,5-85) vs 75 (RIQ: 68,7-81); $p=0,001$], con una mayor proporción de mujeres (72,7% vs 49,7%; $p=0,016$), mayor índice de comorbilidad de Charlson-Edad [7 (RIQ: 6-9) vs 6 (RIQ: 4,75-8); $p<0,001$] y mayor prevalencia de ERC (69,7% vs 40,3%; $p=0,002$) y fibrilación auricular (45,5% vs 9,4%; $p<0,001$). Además, en el grupo de pacientes que no realizaron la PM6M había una mayor proporción de pacientes sintomáticos (78,8% vs 47,7%; $p=0,001$) y el AVA era menor [0,60 cm² (RIQ: 0,47-0,72) vs 0,71 (RIQ: 0,58-0,85); $p=0,004$]. La imposibilidad de realizar la PM6M se asoció con un mayor riesgo no ajustado de “muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardiaca” (HR 1,9; IC95%:1,2-3; $p = 0,005$).

Las características clínicas extraídas de la historia clínica y de las exploraciones complementarias correspondientes a la subpoblación de 149 pacientes que realizaron la PM6M quedan expuestas en las tablas 9 y 10. La mediana de la DPM6 fue de 330 metros (RIQ 264-396).

Unidades de medida		Subpoblación PM6M (n=149)	Población Global (n=182)
Factores demográficos			
Edad (años)	mediana (RIQ)	75 (68,7-81)	77 (71-81,25)
Sexo (mujeres)	N (%)	74 (49,7)	98 (53,8)
Índice Masa Corporal (kg/m ²)	media±DE	29,2±4,4	29,45±4,66
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión arterial	N (%)	121 (81,2)	149 (81,9)
Diabetes mellitus	N (%)	60 (40,3)	73 (40,1)
Hipercolesterolemia	N (%)	84 (56,4)	97 (53,3)
Tabaquismo	N (%)	21 (14,1)	23 (12,6)
Antecedentes cardiovasculares			
Cardiopatía Isquémica	N (%)	33 (22,1)	41 (22,5)
Enfermedad vascular cerebral o periférica	N (%)	22 (14,8)	30 (16,5)
Comorbilidad, riesgo quirúrgico y situación funcional			
Índice Charlson	mediana (RIQ)	2 (1-4)	3 (1,74-4)
Índice Charlson-Edad	mediana (RIQ)	6 (4,75-8)	6 (5-8)
EuroSCORE II	mediana (RIQ)	1,72 (1,00-2,74)	1,94 (1,26-3,31)
Dependencia (Katz≥1)	N (%)	21 (14,1)	41 (22,5)
Escenario clínico			
Caso incidente	N (%)	68 (45,6)	83 (45,6)
Paciente ambulatorio	N (%)	103 (69,1)	114 (62,6)
Síntomas	N (%)	71 (47,7)	97 (53,3)
Tratamiento crónico			
Diurético	N (%)	60 (40,3)	83 (45,6)
IECA/ARA	N (%)	93 (62,4)	114 (62,6)
Betabloqueante	N (%)	60 (40,3)	74 (40,7)
Calcioantagonista	N (%)	28 (18,8)	39 (21,4)
Estatina	N (%)	84 (56,4)	100 (54,9)

Tabla 9. Características clínicas basales de los pacientes que realizaron la PM6M frente a las de la población global.

Unidades de medida		Subpoblación PM6M (n=149)	Población Global (n=182)
Parámetros ecocardiográficos			
Índice Masa Ventricular (g/ m ²)	media±DE	126,86±31,57	126,49±31,64
FEVI (%)	mediana (RIQ)	65 (57,7-71)	65 (57,75-70,25)
Relación E/A	media±DE	0,98±0,52	0,99±0,53
V máx Ao (m/s)	mediana (RIQ)	4,30 (4,11-4,61)	4,30 (4,12-4,63)
Gradiente medio (mmHg)	media±DE	49,96±13,31	50,92±13,42
Área Válvular Aórtica (cm ²)	mediana (RIQ)	0,71 (0,58-0,85)	0,72 (0,60-0,85)
Índice Área Válvular Ao(cm ² / m ²)	mediana (RIQ)	0,39 (0,34-0,46)	0,39 (0,34-0,45)
PSAP (mmHg)	mediana (RIQ)	40 (33-51)	42 (33,5-53)
Parámetros electrocardiográficos			
HVI	N (%)	104 (69,8)	126 (69,2)
Ritmo sinusal	N (%)	135 (90,6)	153 (84,1)
Parámetros analíticos			
NT proBNP ratio	mediana (RIQ)	1,41 (0,56-4,68)	1,65 (0,61-4,95)
ERC	N (%)	60 (40,3)	83 (45,6)
Anemia	N (%)	54 (36,2)	71 (39)

Tabla 10. Características basales extraídas de las exploraciones complementarias de los pacientes que realizaron la PM6M frente a las de la población global.

6.3.2. Eventos durante el seguimiento en los pacientes que realizaron la PM6M

La mediana de seguimiento en este grupo fue de 640 días (RIQ 241-990), teniendo en cuenta el tiempo transcurrido hasta la muerte, el IVA o el final del seguimiento. Durante este periodo 67 pacientes (45%) de los 149 que habían realizado la PM6M alcanzaron el objetivo primario compuesto “muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca” y 38 (25,5%) fallecieron. En 50 pacientes el primer evento documentado fue el ingreso de causa cardíaca y en 17 casos el objetivo se alcanzó por muerte. El IVA se llevó a cabo en un total de 59 pacientes (39,6%), tras una mediana de 330 días (RIQ 171-592) desde el momento de la inclusión. En 23 casos el IVA fue precedido de ingreso de causa cardíaca. Ocho pacientes alcanzaron el

objetivo primario tras ser sometidos al IVA (5 por fallecimiento y 3 por ingreso de causa cardiaca). Los eventos acontecidos tras el IVA no fueron tenidos en cuenta en el análisis posterior, ya que ocurrieron tras llevar a cabo una actuación capaz de modificar la historia natural de la enfermedad.

6.3.3. Utilidad pronóstica de la prueba de la marcha de los 6 minutos y del NT proBNP

En un análisis comparativo, constatamos que los pacientes que alcanzaron el objetivo “muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardiaca” recorrieron una DPM6 inferior a la alcanzada por los pacientes libres de eventos (mediana de DPM6 de 275m [RIQ 198-330] vs 371,5m [330-445,5], $p < 0,001$).

Ante esta observación analizamos la asociación entre ambas variables considerando el tiempo transcurrido hasta el primer evento registrado y censurando el seguimiento en el momento del IVA en los casos en los que éste se llevó a cabo. Se objetivó una relación inversa entre la DPM6 y el objetivo primario “muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardiaca” (HR 0.26; IC95%: 0.17-0,38; $p < 0.001$).

Por otra parte, analizamos la correlación entre la DPM6 y distintas variables clínicas potencialmente relacionadas con ella. Tal y como ilustra la tabla 11, la DPM6 resultó menor en mujeres y en pacientes con síntomas, con anemia o con activación del NT proBNP. También mostró una relación inversa con el índice de comorbilidad de Charlson-Edad. Al contrario, la DPM6 se relacionó directamente con el AVA y con la FEVI.

	Categoría	N	DPM6 mediana (RIQ 25°-75°)	Correlación Spearman	p
Índice de Charlson-Edad	≤6	87	345 (289-429)	-0,49	<0,001
	>6	62	287 (198-361)		
Género	Hombres	75	363 (285-440)	-0,32	<0,001
	Mujeres	74	297 (234-345)		
IMC (kg/m ²)	≤29	77	330 (264-396)	0,05	0,546
	>29	72	330 (249-396)		
Anemia	No	95	340 (270-429)	-0,21	0,012
	Sí	54	297 (229-365)		
Activación NT proBNP	Sí	80	297 (216-387)	-0,25	0,003
	No	61	345 (282-429)		
Síntomas	No	78	371 (330-432)	-0,56	<0,001
	Sí	71	264 (190-330)		
AVA (cm ²)	≤0,70	73	297 (230-363)	0,26	0,001
	>0,70	76	345 (281-429)		
FEVI (%)	≤65	71	297 (220-363)	0,27	0,001
	>65	69	345 (284-429)		

Tabla 11. Distribución de DPM6 según las características de la población.

De forma paralela y apoyándonos en la evidencia existente en la literatura, analizamos la asociación entre la activación del NT proBNP y el objetivo primario “muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca”, constatando una relación directa (HR 2,76; IC95%: 1,66-4,58; p <0.001). Asimismo, corroboramos que la activación del NT proBNP ocurrió en menor proporción en las mujeres (p= 0,009) y se asoció de forma directa con la presencia de síntomas (p=0,001) o de anemia (p= 0,004) y de forma inversa con el AVA (p=0,001) y la FEVI (p=0,01). En este caso la activación del NT proBNP no se correlacionó con el Índice de Charlson-Edad.

Posteriormente, exploramos la asociación entre el objetivo primario y otras variables a su vez relacionadas con la DPM6 o con la activación del NT proBNP (tabla 12). Se constató una asociación directa estadísticamente significativa entre el objetivo del estudio y las siguientes variables: índice de comorbilidad de Charlson-Edad, presencia de síntomas, presencia de anemia y activación del NT proBNP.

	Análisis Univariable	
	HR (IC 95%)	p
Género: Femenino	1,04 (0,64-1,68)	0,86
Índice de Charlson-Edad	1,27 (1,14-1,41)	<0,001
Cardiopatía Isquémica	0,86 (0,46-1,57)	0,62
Síntomas	6,30 (3,63-10,92)	<0,001
Anemia	1,86 (1,15-3,01)	0,011
Activación NT proBNP	2,89 (1,68-4,98)	<0,001
Área Válvular Aórtica	0,73 (0,57-0,86)	0,001
V máx Ao	0,88 (0,53-1,45)	0,63
FEVI	0,96 (0,94-0,98)	0,001
DPM6	0,26 (0,17-0,38)	<0,001

Tabla 12. Predictores de mortalidad por cualquier causa o ingreso de causa cardiaca en el análisis univariable.

Finalmente, la asociación entre el objetivo del estudio y la DPM6 fue verificada mediante una regresión de Cox ajustada por las siguientes variables: índice de comorbilidad de Charlson-Edad, presencia de síntomas, presencia de anemia, activación del NT proBNP, AVA y FEVI. La DPM6 se introdujo en el modelo de Cox como variable tipificada, de modo que su hazard ratio refleja el riesgo asociado a la variación en una desviación estándar. En el análisis multivariable la DPM6, la activación del NT proBNP y la presencia de síntomas mantuvieron una asociación independiente con el pronóstico (tabla 13).

Análisis Multivariable		
	HR (IC 95%)	p
DPM6	0,46 (0,27;0,78)	0,004
Activación NT proBNP	2,20 (1,20; 4,04)	0,011
Síntomas	2,65 (1,33;5,29)	0,006

Tabla 13. Predictores de mortalidad por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca en el análisis multivariable (considerando la DPM6 como variable continua).

En un segundo abordaje, repetimos el modelo multivariable incluyendo la DPM6 como variable categórica, estableciendo como punto de corte la mediana de la DPM6 (330 metros). De nuevo la DPM6, la activación del NT proBNP y la presencia de síntomas mantuvieron una asociación independiente con el pronóstico (tabla 14).

Análisis Multivariable		
	HR (IC 95%)	p
DPM6<330m	2, 76 (1,42;5,37)	0,003
Activación NT proBNP	2,37 (1,29; 4,33)	0,005
Síntomas	2,61 (1,29;5,28)	0,008

Tabla 14. Predictores de mortalidad por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca en el análisis multivariable (considerando la DPM6 como variable categórica).

La figura 7 ilustra que el hecho de recorrer menos de 330 metros en la PM6M se relacionó con una menor supervivencia libre de eventos.

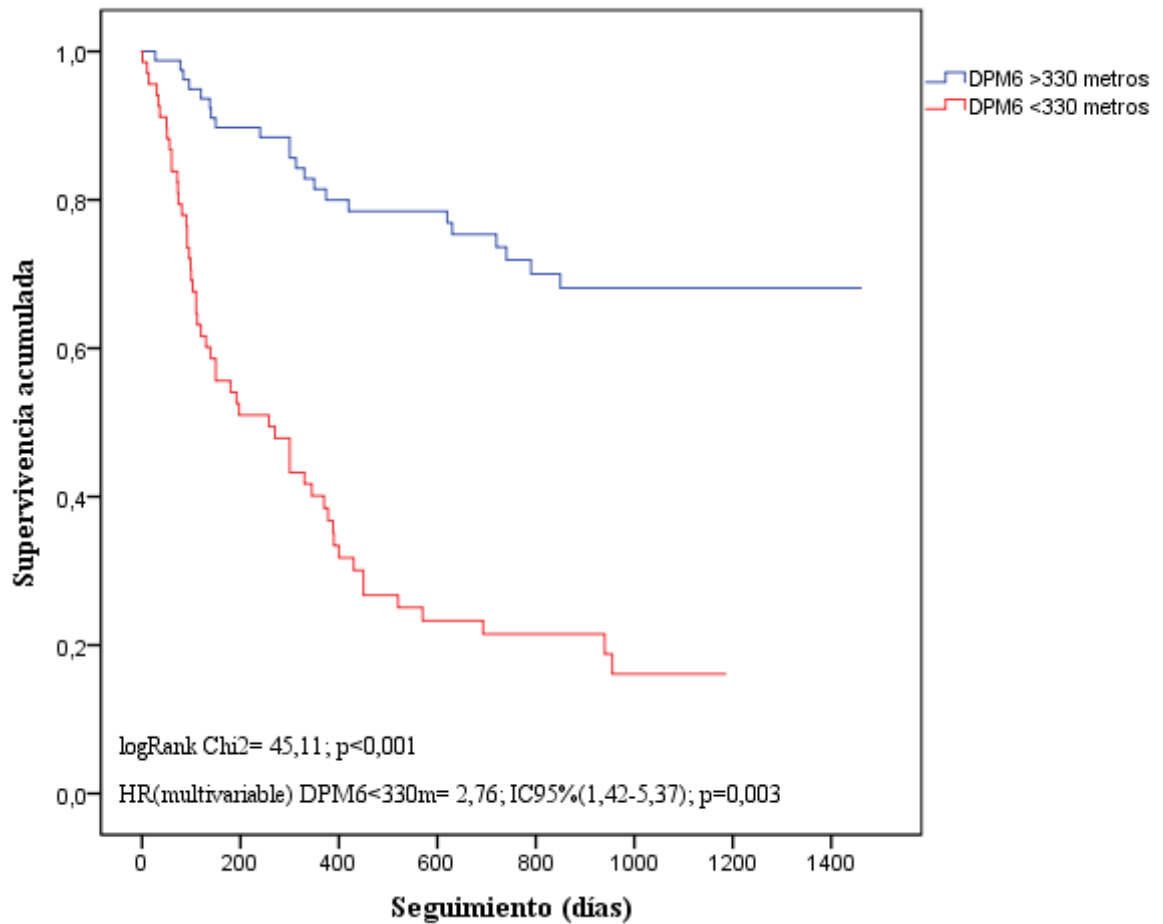


Figura 7. Supervivencia acumulada en función de la DPM6 con respecto a la mediana.

Tal y como refleja la figura 8, los pacientes con activación del NT proBNP presentaron mayor incidencia de muerte o ingreso por causa cardíaca.

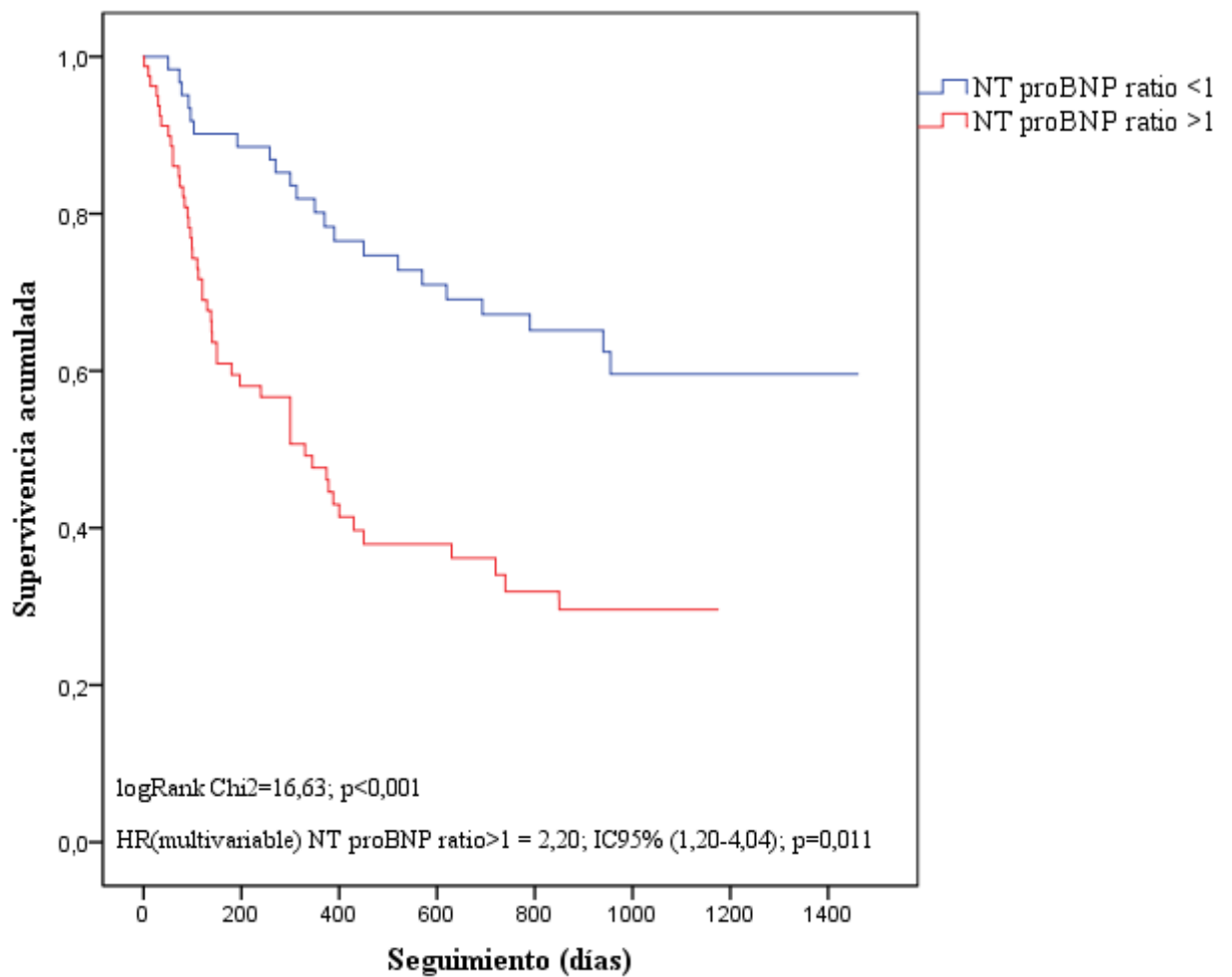


Figura 8. Supervivencia acumulada en función de la presencia de activación del NT proBNP.

Por último, la figura 9 muestra que los pacientes sintomáticos presentaron un peor pronóstico que los pacientes asintomáticos.

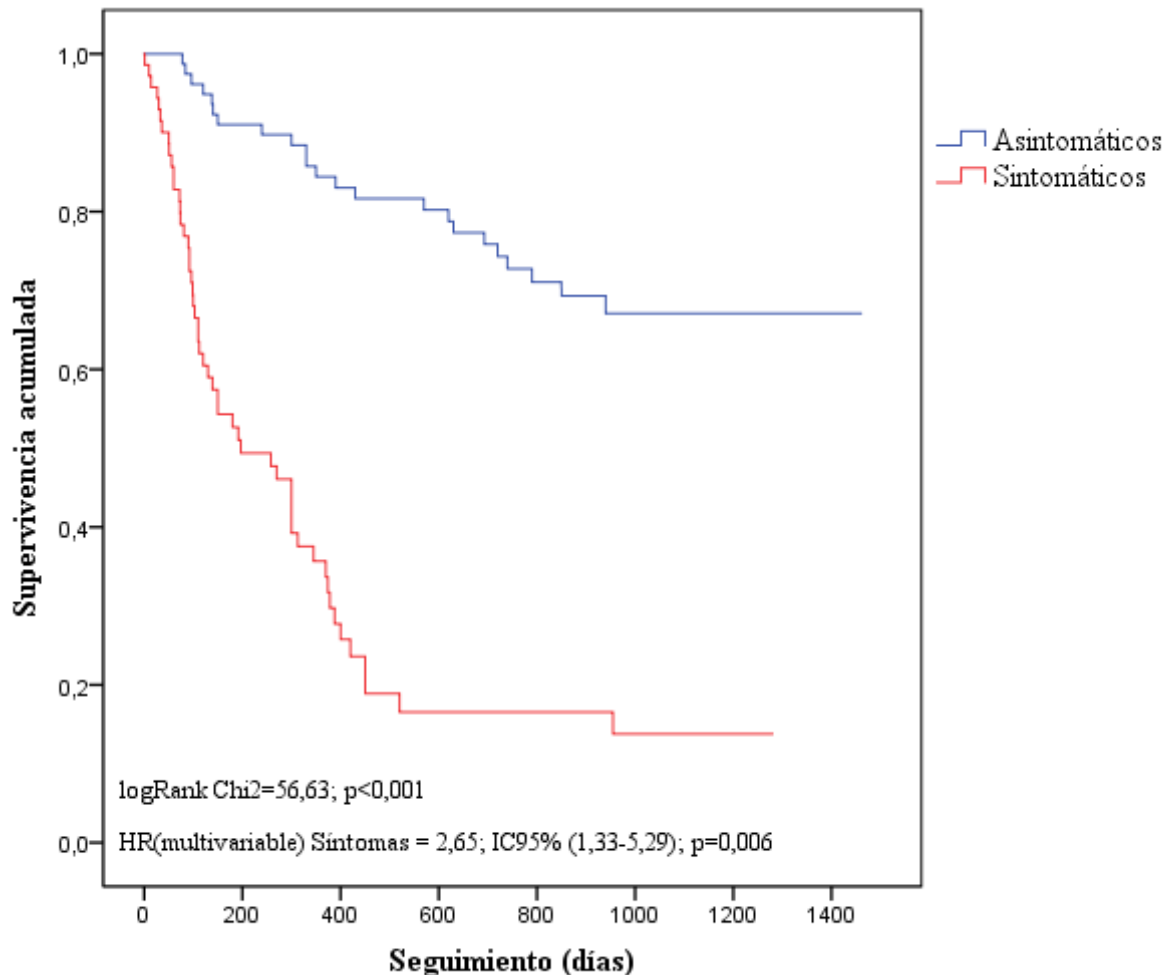


Figura 9. Supervivencia acumulada en función de la presencia de síntomas.

6.3.4 Estratificación del riesgo de los pacientes con EA grave

Utilizando las variables que mostraron una asociación independiente con el pronóstico en nuestra cohorte, tratamos de crear categorías de riesgo. Para ello asignamos a cada una de estas variables un valor numérico ponderado por el HR. Se asignó 1 punto al hecho de recorrer una distancia menor de 330 metros en la

PM6M, 1 punto a la presencia de activación del NT proBNP y 1 punto a la presencia de síntomas (tabla 15).

Variables	Puntuación asignada
DPM6<330m	1 punto
Activación NT proBNP	1 punto
Síntomas	1 punto

Tabla 15. Puntuación asignada a las variables asociadas de forma independiente con el pronóstico.

Posteriormente calculamos una nueva variable (“categoría de riesgo”) resultante de la suma de la puntuación obtenida en cada una de las anteriormente mencionadas, lo cual permitió clasificar a los pacientes en 4 categorías (0 puntos, 1 punto, 2 puntos o 3 puntos).

En la tabla 16 se expone la distribución de la población y el número de pacientes que alcanzaron el objetivo “muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardiaca” en cada una de las categorías.

Categoría	n	Número de eventos	Proporción de pacientes con eventos (%)
0 puntos	34	3	8,8
1 punto	38	14	36,8%
2 puntos	31	15	48,4%
3 puntos	38	32	84,2%
Global	141*	64	

Tabla 16. Distribución del número de eventos en cada categoría de riesgo.

* n=141 es debido a que de los 149 pacientes que conformaban la muestra en 8 casos no disponíamos de los niveles de NT proBNP.

Como puede observarse, la proporción de pacientes con eventos fue de tan solo el 8,8% en el grupo de pacientes que obtuvieron 0 puntos, alcanzando el 84,2% en el grupo que cumplía las 3 condiciones valoradas (figura 10).

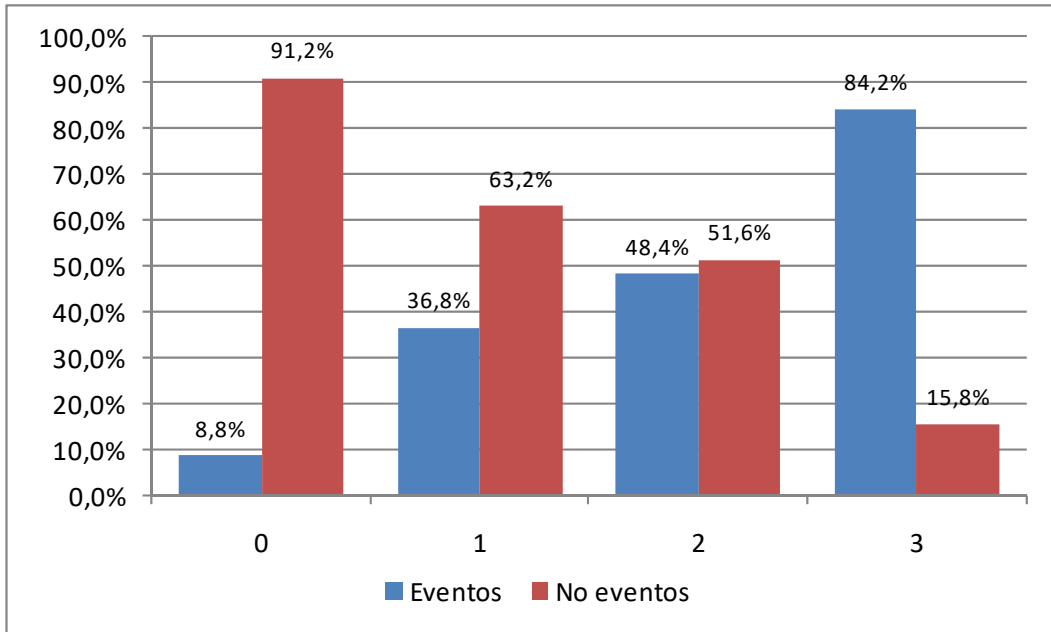


Figura 10. Distribución dentro de cada categoría de riesgo en función de la ausencia o presencia de eventos.

El análisis de supervivencia demostró que el riesgo de sufrir eventos durante el seguimiento de los pacientes con EA grave sin IVA aumentaba de forma paralela a la puntuación obtenida. El test de Log Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de la supervivencia entre las diferentes categorías de riesgo (figura 11).

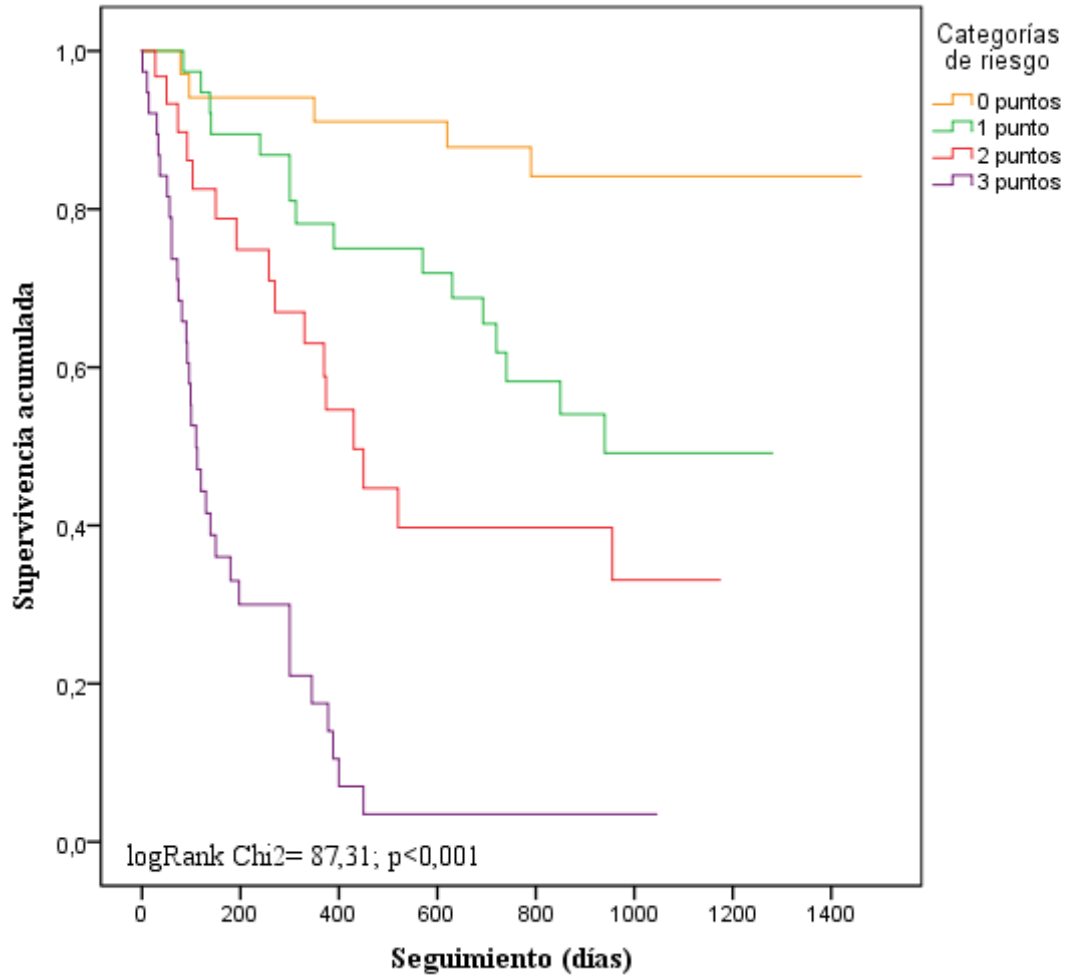


Figura 11. Supervivencia libre de eventos acumulada en función de la puntuación resultante de la suma de las variables “DPM6<330m”, “activación del NT proBNP” y “síntomas”.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. Perfil clínico de la población con EA grave.

El presente estudio nos ha permitido definir las características de una población contemporánea no seleccionada de pacientes con EA grave.

En nuestro trabajo la etiología más frecuente de la EA fue la degenerativa, lo cual resulta concordante con lo descrito en las series europeas y norteamericanas actuales (1,2). Esto es atribuible a la edad cada vez más avanzada de los pacientes afectados de EA, derivada del envejecimiento de la población al que se enfrentan los países desarrollados.

La asociación entre la enfermedad valvular aórtica calcificada y la edad ha sido puesta en evidencia en importantes estudios poblacionales como el “Cardiovascular Health study” (28). En 2001, en el Euro Heart Survey on Valvular Disease (22) un 56% de los pacientes reclutados con EA de diferente grado eran mayores de 70 años. En nuestro estudio, que solo incluyó pacientes con EA grave, 139 pacientes (76,4%) sobrepasaban esta edad. Estudios más recientes también corroboran esta consistente relación entre la prevalencia de la EA y la edad (24). En concreto, Ferreira-González et al (151) objetivaron que en nuestro medio aproximadamente un 7% de las personas mayores de 85 años tienen algún grado de EA.

La mediana de edad de nuestra población con EA grave fue de 77 años [71-81,25] y 77 pacientes (42,3%) superaron los 80 años. Estos datos se distancian abismalmente de los de los pacientes incluidos en los estudios clásicos que describieron inicialmente la historia natural de la enfermedad (4,5). Estudios más recientes coinciden sin embargo con nuestro trabajo, como ocurre en el caso de la serie analizada retrospectivamente por Miura et al (53), constituida por 519 pacientes con EA grave con una edad media de 78 ± 9 años. En el registro “IDEAS” (152), un registro multicéntrico español recientemente publicado, que incluyó únicamente pacientes con EA grave, la edad media fue de 77 ± 10.6 años, muy similar a la de nuestro trabajo.

En probable relación con la edad avanzada, nuestros pacientes presentaron una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, siendo los más frecuentes la HTA (81,9%) y la hipercolesterolemia (53,3%), que ya han sido previamente relacionadas con la EA (28). Esta elevada proporción supera la descrita en otras series (3), pero resulta concordante con otros estudios que incluyeron a pacientes más ancianos, como el registro “PEGASO” (141) o el trabajo de Miura et al (53).

Uno de los aspectos más reseñables de nuestra población fue la elevada comorbilidad que presentaban los pacientes, representada por una mediana de 3 [2-4] en el índice de comorbilidad de Charlson, superponible a la que presentó la población del registro PEGASO. En nuestra muestra la patología extracardiaca grave más prevalente fue la respiratoria, presente en el 17,6% de los pacientes, lo cual coincide con lo objetivado en el Euro Heart Survey, donde la enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue la comorbilidad más frecuentemente diagnosticada, afectando al 15% de los pacientes. Por otra parte, resulta destacable que casi la mitad de nuestros pacientes padecían ERC (45,6%) y hasta un 39% presentó anemia en la analítica extraída. Además, el 23,5% de nuestra población era dependiente para al menos una actividad básica de la vida diaria, proporción en este caso inferior a la documentada en el registro PEGASO (51%), lo cual resulta

congruente teniendo en cuenta que éste último incluyó exclusivamente a pacientes octogenarios.

En definitiva, nuestros datos ponen de manifiesto que actualmente los pacientes con EA grave conforman una población con un perfil clínico complejo caracterizado por una edad avanzada, una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y una elevada comorbilidad. La situación se ve agravada por el hecho de que una proporción no desdeñable de los pacientes se encuentra en una situación de dependencia. Todo ello implica un abordaje clínico dificultoso, ya que la valoración minuciosa de estos aspectos resulta imprescindible para poder ofrecer la mejor alternativa terapéutica a nuestros pacientes.

7.2. Estrategias de tratamiento: escenario actual e influencia en el pronóstico.

Uno de los aspectos más destacables de nuestro trabajo es la escasa proporción de pacientes que finalmente fueron sometidos a IVA (36,3%). Aunque nuestra población incluyó tanto a pacientes sintomáticos como asintomáticos, estudios recientes coinciden en que no es infrecuente que los pacientes con EA grave sean tratados de forma conservadora, incluso cuando presentan síntomas (153,154). En España, el registro PEGASO (141) ya puso de manifiesto una tendencia conservadora en los pacientes ancianos. En nuestro caso la proporción de pacientes tratados de manera conservadora fue incluso superior a la de este registro (63,7 y 55,1% respectivamente), a pesar de que la edad media fue menor en nuestra población. Nuestros datos se aproximan a los del registro multicéntrico IDEAS (152), coordinado por la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología, en el que el tratamiento más frecuente fue el conservador (65%), seguido del IVA quirúrgico (27%) y finalmente de la TAVI (8%). En nuestro trabajo la estrategia de IVA más empleada fue la quirúrgica (27,5%), seguida de la TAVI (8,8%). Es importante señalar que en el registro IDEAS las tasas de

intervención fueron significativamente más bajas cuando se valoraba a los pacientes en hospitales que no eran terciarios, como es el caso de nuestro centro.

En un análisis comparativo entre el grupo de pacientes tratados de manera conservadora y el grupo de pacientes sometidos a IVA se hallaron diferencias significativas. En primer lugar, cabe señalar que los pacientes tratados de forma conservadora eran más ancianos (mediana de 80 años). A pesar de que la edad por sí misma no es una contraindicación para el IVA, sí ha demostrado ser un factor asociado al tratamiento conservador (136). Además, los pacientes sin IVA obtuvieron una puntuación menos favorable en las escalas de comorbilidad y riesgo quirúrgico que aquellos que fueron intervenidos. En el Euro Heart Survey (22) el índice de comorbilidad Charlson también predijo el tratamiento conservador. Es preciso tener en cuenta que estas escalas habitualmente incluyen la edad como uno de los factores integrados en su cálculo. De ello se deduce que en una población envejecida como la que nos ocupa, la edad puede determinar en gran medida la puntuación obtenida, constituyendo en algunos casos el principal criterio para el rechazo quirúrgico en ausencia de otras comorbilidades importantes. Además, algunos autores han alertado de una probable sobreestimación subjetiva del riesgo quirúrgico en los pacientes de edad avanzada (153,155).

En nuestro estudio, la ERC también resultó más prevalente en el grupo de pacientes manejados de manera conservadora (52,6%). Resulta interesante resaltar que solamente 12 pacientes de la población global presentaban ERC severa ($FG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), de los cuales únicamente 3 fueron sometidos a IVA; 6 de los 9 que fueron manejados de forma conservadora fallecieron a lo largo del seguimiento. Estudios previos indican que aproximadamente un tercio de los pacientes con valvulopatías severas son rechazados para tratamiento quirúrgico debido a la presencia de ERC severa (22), sin embargo, utilizar este criterio no supone necesariamente un beneficio para el pronóstico del paciente.

La evaluación del estado funcional y de la fragilidad del paciente puede añadir información valiosa que ayude a decidir la estrategia más apropiada, ya que ha demostrado su utilidad pronóstica en el escenario de la EA (145,146,156,157). En nuestra población los pacientes que no fueron seleccionados para IVA tenían un mayor grado de dependencia, estimado mediante el índice de Katz. En el registro PEGASO el índice de Katz también se asoció de forma independiente con la actitud conservadora.

Por último, cabe destacar que los pacientes que fueron seleccionados para IVA mostraban datos ecocardiográficos de mayor severidad de la EA. Resulta destacable que solo una minoría de los pacientes con EA grave de bajo flujo y bajo gradiente fueran intervenidos, lo cual también ha sido constatado en otros estudios recientes (141,144).

Tal y como se intuye a la vista de los resultados, la comorbilidad y el elevado riesgo quirúrgico juegan un papel en la decisión de la estrategia terapéutica y constituyen argumentos frecuentemente esgrimidos para justificar el manejo conservador en los pacientes con EA (141,152,153). Algunos estudios han llegado a poner en duda el beneficio de la actitud intervencionista en pacientes añosos con elevada comorbilidad (9,22,158). De hecho, en el registro PEGASO, el IVA no supuso un claro beneficio en los pacientes octogenarios con índice de comorbilidad de Charlson >5 , constatándose un mayor grado de dependencia y una elevada mortalidad. Sin embargo, la evidencia de que la estrategia conservadora en pacientes con EA grave conlleva un pronóstico infausto es consistente y ha sido puesta de manifiesto desde hace décadas (159). Son numerosos los trabajos que insisten en el beneficio de una estrategia intervencionista precoz, incluso en pacientes asintomáticos. En este sentido, Taniguchi et al constataron en el registro “CURRENT AS” (55) que el IVA se asociaba a una menor mortalidad por cualquier causa y un menor número de hospitalizaciones por IC en pacientes asintomáticos con EA grave. Del mismo modo, en pacientes sintomáticos, el trabajo de Bouma et

al (135) demostró que la estrategia quirúrgica suponía una mejoría de la supervivencia. En esta misma dirección Varadarajan et al (160) demostraron un claro beneficio del IVA en pacientes más ancianos, con una edad media de 85 ± 4 años, observando una mortalidad del 48% en los pacientes con EA grave tratados de forma conservadora, frente a un 13% en los pacientes intervenidos. Los resultados del estudio PARTNER también mostraron el beneficio de la intervención, en este caso mediante TAVI, en pacientes considerados inoperables (119) o de alto riesgo quirúrgico (120).

En consonancia con lo anteriormente expuesto, en nuestro trabajo, el manejo conservador también se asoció a un peor pronóstico en la población global de pacientes con EA grave. Los pacientes no sometidos a IVA presentaron una alta tasa de mortalidad (43,1% durante todo el seguimiento y 25,9% durante el primer año), similar a la de otras series nacionales recientes (152). Los pacientes sometidos a IVA mostraron una buena supervivencia a lo largo del seguimiento (89,4%), independientemente del tipo de intervención realizada (quirúrgica o transcatóter). No obstante, el hecho de que los pacientes intervenidos tuvieran un perfil clínico más favorable podría influir en este resultado, aunque los pacientes sometidos a TAVI también mostraron una buena evolución a pesar ser considerados de mayor riesgo.

Teniendo en cuenta que la presencia de síntomas constituye un potente argumento para la indicación de IVA, llama la atención que no se encontraran diferencias significativas en la proporción de pacientes sintomáticos entre el grupo de IVA y el grupo de tratamiento conservador. Esto puede deberse a la dificultad para identificar los síntomas relativos a la EA en pacientes de edad avanzada, con actividad física limitada y comorbilidades que pueden causar confusión a la hora de atribuir la clínica a la valvulopatía. De hecho, en nuestra cohorte el 35,3% de los pacientes considerados inicialmente asintomáticos alcanzaron el objetivo primario “muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca” durante el seguimiento.

Algunos autores han sugerido que en pacientes ancianos la presencia de síntomas podría no tener tanto valor para predecir el pronóstico como en grupos de menor edad. Como comentamos anteriormente, el trabajo de Schueler et al (54) incluyó a 161 pacientes con una edad media de $86 \pm 7,7$ años, divididos en dos grupos: 79 pacientes con EA grave (grupo A) y 82 pacientes de similares características pero con EA no grave (grupo B, control). En este estudio la presencia de síntomas no resultó un predictor independiente de mortalidad. Dicho resultado en parte se atribuyó al hecho de que la capacidad funcional en los ancianos a menudo se encuentra reducida debido a causas extracardíacas y además, los síntomas generados por otras enfermedades cardiorrespiratorias pueden jugar un papel confusor. Más recientemente, en un trabajo que incluyó a 103 pacientes mayores de 70 años con EA grave asintomática, Zilberszac et al (60) llamaron la atención sobre el hecho de que el 79,2% de los pacientes desarrollaron síntomas durante el seguimiento y en un 43% de los casos la situación de debut revestía gravedad. Cabe destacar que en su cohorte el 29% de los pacientes reclutados presentaban problemas de movilidad y en nuestro trabajo el 11% padecía alguna patología musculoesquelética invalidante y el 22,5% eran dependientes para al menos una actividad básica de la vida diaria. Por ende, es probable que en algunos casos la presencia de síntomas pasara inicialmente inadvertida, cubierta por el entramado que conforman el contexto clínico y la situación funcional del paciente.

7.3. Utilidad de la PM6M en pacientes con EA grave.

A la vista de lo expuesto anteriormente, hoy en día la historia natural de la EA dista de la descrita por Ross y Braunwald en su artículo publicado en 1968, en el que la media de edad al inicio de los síntomas era de 48 años y el momento de la muerte se producía en torno a los 63 años (4). Las peculiaridades del escenario en el que se desarrolla actualmente la EA justifican la búsqueda de herramientas que permitan evaluar el riesgo de nuestros pacientes con mayor precisión y objetividad.

Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan realizar una prueba de esfuerzo a los pacientes asintomáticos con EA grave con el fin de desenmascarar síntomas o cambios hemodinámicos que pueden ser determinantes en el pronóstico (recomendación clase IIa, nivel de evidencia B en las Guías AHA/ACC) (7). El interés por explorar la relación entre la capacidad funcional y el pronóstico de la EA surgió a partir de la observación de que los síntomas de esta enfermedad suelen debutar desencadenados por el ejercicio. Además, entre pacientes con estatus sintomático similar existe cierta variabilidad en los parámetros de severidad de la EA en reposo, lo cual dio pie a estudios que exploraron los cambios hemodinámicos que se producen en la EA durante el ejercicio.

En 1997 Otto et al estudiaron el papel de la prueba de esfuerzo en 123 pacientes asintomáticos con EA de distinto grado. A pesar de que en el análisis multivariable los cambios hemodinámicos registrados con el esfuerzo guardaron una relación significativa con la aparición de eventos durante el seguimiento, en el análisis multivariable no se logró demostrar su asociación independiente con el pronóstico. Es probable que la inclusión de pacientes con EA de diversos grados de severidad y el largo tiempo de seguimiento influyera en estos resultados. En efecto, estudios posteriores que incluyeron únicamente a pacientes con EA grave o moderada o grave pusieron en evidencia la utilidad de la prueba de esfuerzo como instrumento para predecir el pronóstico de los pacientes con EA asintomática (tabla 17).

Referencia y año de publicación	Número de pacientes	Criterios de inclusión	Edad media (años)	Seguimiento (meses)	Objetivo primario	Predictores de eventos
<i>Amato et al</i> (72) 2001	66	AVA < 1 cm ²	49.5 ± 14.9	15	Desarrollo espontáneo de síntomas o muerte súbita	Resultado positivo en la ergometría ^a
<i>Alborino et al</i> (73) 2002	30	Gradiente medio > 30	62 ± 14	24-36	Muerte de causa cardíaca o RVA	Resultado anómalo en la ergometría ^b
<i>Das et al</i> (74) 2005	125	Asintomáticos, AVA < 1.4 cm ² , Acortamiento fraccional > 28%, Sin anomalías de la contractilidad regional.	65	12	Síntomas desencadenados espontáneamente con el esfuerzo o muerte de causa cardiovascular	Síntomas limitantes durante la prueba
<i>Lancellotti et al</i> (75) 2005	69	Asintomáticos, AVA ≤ 1 cm ² y FEVI conservada	66 ± 12	15 ± 7	Desarrollo de síntomas, ingreso hospitalario por IC, muerte de causa cardíaca o IVA.	Aumento del gradiente medio ≥ 18 mmHg con el ejercicio, prueba de esfuerzo anómala y disminución del AVA.
<i>Maréchaux et al</i> (77) 2007	50	AVA ≤ 1 cm ² y FEVI ≥ 50%	65 ± 13	11 (2-40)	Supervivencia libre de muerte de origen cardiovascular o de desarrollo espontáneo de síntomas.	Respuesta anómala de la FEVI durante el ejercicio
<i>Maréchaux et al</i> (76) 2010	186	Asintomáticos, AVA < 1.5 cm ² y AVA indexada < 0.9 cm ² /m ²	64 ± 15	20 ± 14	Tiempo hasta la muerte de origen cardiovascular o necesidad de IVA	Combinación de gradiente medio en reposo > 35 mmHg e incremento > 20 mmHg inducido por el ejercicio.
<i>Lancellotti et al</i> (62) 2012	105	AVA ≤ 1 cm ² y FEVI ≥ 50%	71 ± 9	19 ± 11	Desarrollo de síntomas, ingreso hospitalario por IC, muerte de causa cardíaca o IVA.	PSAP > 60 mmHg con el ejercicio.

Tabla 17. Estudios que evalúan la prueba de esfuerzo en pacientes con estenosis aórtica.

No obstante, nótese que la edad media de los pacientes incluidos en los estudios que sustentan esta recomendación resulta claramente inferior a la de nuestros pacientes. Además, la mayoría de ellos excluyeron a los pacientes no candidatos a IVA o con comorbilidades susceptibles de interferir en el resultado de la prueba (enfermedades respiratorias, enfermedad arterial periférica, otras cardiopatías significativas, etc). Por otra parte, se ha sugerido que la rentabilidad pronóstica de la prueba de esfuerzo es mayor en pacientes jóvenes y activos físicamente. En el trabajo de Das et al (74) el valor predictivo positivo de los síntomas limitantes desencadenados durante la prueba de esfuerzo fue de tan solo el 57% en la cohorte global, mientras que alcanzó el 79% en el subgrupo de pacientes menores de 70 años y en clase funcional I. Como ilustra nuestro trabajo, la mayoría de los pacientes con EA grave no cumplen dichas condiciones, sino que son ancianos con pluripatología, en muchos casos incapaces de llevar a cabo una prueba de esfuerzo válida. Por tanto, lo más habitual es que la única información disponible acerca de la capacidad física del paciente o de la presencia de síntomas relacionados con el ejercicio proceda de la entrevista clínica y esté influenciada por la autopercepción del paciente y la interpretación del médico responsable.

La PM6M representa una alternativa accesible, poco costosa y reproducible en pacientes de edad avanzada (161). Nuestro trabajo es el primero que ha evaluado el valor pronóstico de la PM6M en pacientes con EA grave tratados de forma conservadora.

Esta prueba ha demostrado ser una herramienta eficaz para valorar la capacidad funcional (162,163) y para predecir la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. En 1993 un subestudio del ensayo SOLVD (11) puso por primera vez en evidencia el valor pronóstico de la PM6M en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica (FEVI<45%). Desde entonces, numerosos autores han reivindicado su valor pronóstico en diferentes escenarios (164–166).

A pesar de que en el campo de la EA los estudios realizados al respecto son escasos, la PM6M ha demostrado ser factible y segura en pacientes sintomáticos con EA grave (tabla 18).

En nuestra cohorte 149 pacientes con EA grave realizaron la PM6M sin registrarse ninguna incidencia. Nuestro trabajo demostró una relación inversa entre la DPM6 y la incidencia de muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca durante el seguimiento. Esta relación puede deberse en parte a que la DPM6 es un reflejo de la capacidad funcional del paciente y ésta a su vez se relaciona con el pronóstico de la EA. A pesar de que numerosos autores han sugerido que la DPM6 resulta un parámetro equiparable al consumo pico de O₂ (pVO₂) durante la prueba de esfuerzo, la evidencia más reciente desmiente que su valor totalmente sea intercambiable. Sin embargo, el hecho de que estos dos parámetros no sean superponibles no parece repercutir en la capacidad pronóstica de la PM6M, que va más allá de su poder para estimar la reserva cardiopulmonar.

La utilidad de la PM6M como herramienta pronóstica en pacientes con EA se sugirió inicialmente en el contexto de la EA de bajo flujo y bajo gradiente. En 2008 Clavel et al (88) analizaron los datos de los 72 pacientes que habían realizado la PM6M en el estudio “TOPAS”. En el análisis multivariable, el hecho de recorrer una DPM6 ≤ 320 metros demostró ser un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa en pacientes con EA de bajo flujo y bajo gradiente. Además, su valor pronóstico se mantuvo cuando los datos de los pacientes fueron analizados por separado en función de la estrategia de manejo llevada a cabo (IVA o tratamiento conservador). El resto de estudios que han evaluado la PM6M en pacientes con EA grave lo han hecho como instrumento para predecir la evolución de los pacientes sometidos a IVA quirúrgico o transcáteter. En el estudio “ASSERT”, que comparó las prótesis soportadas con las no soportadas, 208 pacientes con EA grave realizaron la PM6M antes de ser sometidos a IVA. Al año de la intervención el 13% de los pacientes que habían recorrido una DPM6 inferior

a 300 metros alcanzaron el objetivo compuesto “muerte, IAM o ictus”, frente al 4% de los que superaron esta distancia. La DPM6 aportó información acerca del pronóstico postoperatorio adicional a la proporcionada por el Euroscore y fue la única variable independiente relacionada con un aumento del riesgo de sufrir el objetivo compuesto (89). En el mismo sentido, Rimington et al evaluaron a 225 pacientes sometidos a IVA en busca de predictores de mejoría de la capacidad funcional y de la calidad de vida relacionada con la salud al año de la intervención. La DPM6 mejoró de forma significativa tras la cirugía y dicha mejoría se relacionó de manera independiente con la DPM6 preoperatoria, con la edad y con el control del tratamiento a través del “Revised Illness Perception Questionnaire” (IPQ-R). En pacientes candidatos a TAVI el primer estudio diseñado para evaluar el papel pronóstico de la PM6M fue publicado por Mok et al en 2013 (14). En el análisis multivariable la DPM6, el sexo masculino y la presencia de EPOC resultaron predictores independientes de mortalidad al año del procedimiento. Posteriormente, Green et al (91) analizaron con el mismo propósito a los pacientes sometidos a TAVI procedentes de las cohortes A y B del ensayo PARTNER. La DPM6 mostró una relación independiente con la mortalidad a los 2 años del implante (HR 1.14 por cada 50 m menos recorridos en la PM6M; IC95% 1.01-1.28; $p = 0.04$). Además, la imposibilidad de realizar la PM6M se consideró un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa a los 2 años de la TAVI.

La principal aportación de nuestro estudio fue demostrar que la utilidad de la PM6M puede hacerse extensible a los pacientes con EA grave tratados de forma conservadora, en los que la DPM6, junto con la presencia de síntomas y la activación del NT proBNP, resultó un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca.

Tanto nuestro trabajo como los anteriormente mencionados coinciden en que la DPM6 se correlaciona con el pronóstico de la EA en diferentes escenarios. No obstante, salta a la vista que no existe un consenso para el tratamiento e

interpretación de esta variable. De hecho, resulta dificultoso establecer un punto de corte o una diferencia mínima en la distancia recorrida que resulte clínicamente significativa, sobre todo teniendo en cuenta que cada población tiene unas características concretas y que cada estudio considera unos objetivos diferentes. Generalmente en pacientes con IC una DPM6 inferior a 300 metros traduce una capacidad funcional disminuida e implica un mayor riesgo de mortalidad (167, 168). En el subestudio del SOLVD la mortalidad de los pacientes que caminaron menos de 350 metros triplicó la de aquellos que caminaron más de 450 metros. Por su parte, Rostagno (12) et al analizaron a pacientes con IC ligera a moderada y a los 36 meses constataron que la supervivencia libre de eventos (muerte o trasplante cardiaco) de los pacientes que habían recorrido menos de 300 metros era inferior a la de aquellos que caminaron una distancia intermedia (300-450 m) o una distancia superior a 450 metros. Como se ha mencionado anteriormente, en pacientes con EA de bajo flujo y bajo gradiente, Clavel et al objetivaron un aumento del riesgo de muerte por cualquier causa en pacientes que recorrieron una $DPM6 \leq 320$ m (88). Los estudios realizados en pacientes sometidos a IVA mostraron resultados más discrepantes. En pacientes sometidos a IVA quirúrgico, Arenaza et al concluyeron que la incidencia de eventos tras la intervención era superior en los pacientes que recorrieron menos de 300 m en la PM6M. Sin embargo, en el trabajo de Mok et al (14) el punto de corte que marcó el aumento de la mortalidad en pacientes sometidos a TAVI fue de 182 m. Esta variabilidad responde fundamentalmente al hecho de que cada estudio analizó una población de características diferentes, a lo cual se suma que la mayoría de ellos emplearon medidas de tendencia central para establecer la DPM6 en torno a la cual explorar el pronóstico. En nuestro trabajo la mediana de la DPM6 fue de 330 metros. Tomando esta medida como referencia, la DPM6 categorizada mantuvo su valor pronóstico independiente.

Tal y como refleja nuestro trabajo, la DPM6 está asociada a numerosos factores externos que también pueden influir en la evolución de los pacientes con EA (tablas 11 y 12). A la hora de interpretar los resultados, la DPM6 debe ser comprendida como un indicador de la capacidad física global del paciente, concepto que abarca

la capacidad cardiopulmonar, pero que también integra otras funciones como la circulatoria, la neurológica o la musculoesquelética. Por otra parte, la velocidad de la marcha se ha identificado como un marcador de fragilidad en la población general y en pacientes con enfermedad cardiovascular (145). La fragilidad ha demostrado a su vez ser un predictor emergente del pronóstico de los pacientes con EA sometidos a IVA (156,157), por lo que cabría esperar que también hubiera intervenido de algún modo en la asociación entre DPM6 y pronóstico hallada en nuestro estudio.

Por último, cabe señalar que en nuestra cohorte global (n=182) 33 pacientes (18%) no pudieron realizar la PM6M por encontrarse limitados físicamente. En este grupo objetivamos una edad media superior, una elevada comorbilidad y una mayor proporción de mujeres y pacientes sintomáticos. En un análisis no ajustado constatamos que la incapacidad de realizar la PM6M suponía una mayor incidencia de eventos durante el seguimiento. En el trabajo de Mok et al (14) citado previamente, la proporción de pacientes candidatos a TAVI incapaces de realizar la PM6M resultó similar a la de nuestro estudio (20%). Green et al (91) reportaron una proporción aún superior (45%) en su muestra extraída de las cohortes A y B del estudio PARTNER. Esto incide de nuevo en el perfil complejo de la población que nos ocupa y en las dificultades que encontramos en la práctica clínica real para efectuar una evaluación completa y objetiva.

Referencia y año de publicación	Número de pacientes	Criterios de inclusión	Edad media (años)	Seguimiento (meses)	Objetivo primario	Predictores de eventos
<i>Clavel et al</i> (88) 2008	72	Pacientes con EA de bajo flujo y bajo gradiente ^a	71±10	20 ±15	Mortalidad por cualquier causa	DPM6≤320m
<i>Arenaza et al</i> (89) 2010	208	Pacientes con EA grave aceptados para IVA quirúrgico	70 ±9,2	12 (11,7-12,3)	Muerte, IAM o ictus tras el RVA	DPM6<300m
<i>Rimington et al</i> (90) 2010	225	Pacientes con EA aceptados para IVA quirúrgico	67,1	12	Mejoría de la capacidad funcional o de la calidad de vida relacionada con la salud	DPM6 preoperatoria
<i>Mok et al</i> (14) 2013	212	Pacientes con EA aceptados para TAVI	79±9	12 (4-24)	Mortalidad tras el implante de TAVI	DPM6
<i>Green et al</i> (91) 2013	484	Pacientes con EA grave aceptados para TAVI considerados inoperables (PARTNER B) o de alto riesgo quirúrgico (PARTNER A).	84,7	24	Mortalidad tras el implante de TAVI	Incapacidad para realizar la PM6M

Tabla 18. Estudios que evalúan la prueba de la marcha de los 6 minutos en pacientes con estenosis aórtica.

^a EA de bajo flujo y bajo gradiente: AVA≤1.2 cm² o AVA≤0.6 cm²/m² y gradiente medio≤40 mmHg y FEVI≤40%.

7.4. Utilidad del NT proBNP en pacientes con EA grave.

Teniendo en cuenta que la capacidad funcional no siempre es un parámetro fácilmente evaluable, resulta interesante disponer de otras herramientas capaces de aportar información complementaria.

En el presente estudio la activación del NT proBNP demostró ser un predictor independiente de muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca en los pacientes con EA grave que realizaron la PM6M.

Recordemos que en la EA los niveles de NT proBNP aumentan como respuesta al aumento del estrés sobre la pared miocárdica del ventrículo izquierdo (VI). La hipertrofia ventricular izquierda trata inicialmente de compensar esta situación y de mantener el gasto cardíaco. De hecho, en nuestra cohorte global el 69,2% de los pacientes mostraban signos electrocardiográficos de HVI y el IMV medio fue de $126,49 \pm 31,64 \text{g/m}^2$. No obstante, a largo plazo esta respuesta maladaptativa conduce al remodelado ventricular adverso y a la disfunción ventricular, que a su vez se asocian a un mal pronóstico.

El uso de los niveles plasmáticos de BNP y de NT proBNP está plenamente establecido en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con IC (169,170) y en los últimos años su utilidad se ha explorado ampliamente en el campo de la EA. En pacientes con EA la concentración de BNP y NT proBNP se ha relacionado directamente con la severidad de la estenosis (17,97) y con el estatus sintomático (17,19,96). Coincidiendo con ello, en nuestro trabajo la activación del NT proBNP se relacionó de forma directa con la presencia de síntomas y de forma inversa con el AVA. No obstante, el principal interés de este marcador reside en su capacidad para predecir el pronóstico de los pacientes con EA. En nuestra cohorte global

(n=182) los pacientes que sufrieron eventos durante el seguimiento presentaban un NT proBNP ratio superior a los que permanecieron libres de eventos. En la cohorte de pacientes que realizaron la PM6M (n=149) los pacientes con activación del NT proBNP recorrieron una DPM6 inferior, que como ya se ha comentado conlleva un peor pronóstico. Además, la activación del NT proBNP demostró ser un predictor independiente de muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca tanto en el análisis univariable como en el análisis ajustado por el Índice de Charlson adaptado a la edad, la presencia de síntomas, la presencia de anemia, la DPM6, el AVA y la FEVI.

Estudios previos han puesto de manifiesto la asociación entre los niveles de NT proBNP y el pronóstico de los pacientes con EA grave en diversos escenarios. Algunos de ellos que incluyeron a pacientes sintomáticos como en nuestro caso, llegaron a sugerir que este marcador posee una capacidad para predecir eventos superior a la de otros parámetros tradicionalmente utilizados y extraídos de la evaluación clínica y ecocardiográfica (19,98). De hecho, en nuestro trabajo el AVA y la FEVI, clásicamente considerados predictores de la evolución de los pacientes con EA, no permanecieron dentro del modelo de Cox cuando introdujimos la activación del NT proBNP y la DPM6. En 2004 Bergler-Klein et al (19) evaluaron prospectivamente a 130 pacientes con EA grave. Tras un seguimiento medio de 377 ± 150 días, en el análisis de supervivencia los niveles de NT proBNP se relacionaron de forma inversa con la supervivencia libre de eventos. Además, en los pacientes intervenidos, el NT proBNP fue el único predictor independiente de supervivencia tras el IVA. Lim et al (96) también demostraron una asociación independiente entre los niveles de BNP y la mortalidad de causa cardiovascular en pacientes con EA grave. Algunos estudios han constatado que la asociación entre el NT proBNP y el pronóstico también se mantiene en los pacientes asintomáticos (60,100), en los que la información añadida por este marcador podría resultar de especial utilidad. En contraposición, se ha señalado que la mayoría de las investigaciones realizadas al respecto manejaban muestras de pequeño tamaño e incluían a pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad que los que

encontramos en la práctica clínica real. En el trabajo de Cimadevilla et al (20), que incluyó a 361 pacientes con EA de diferente grado y edad media de 79 ± 6 años, la asociación hallada entre el NT proBNP y la severidad de la EA fue tan solo modesta. Además, en el grupo de pacientes asintomáticos con EA moderada o grave seguidos de manera prospectiva (n=102), el NT proBNP no demostró ser predictor de la aparición de eventos ni en el análisis univariable ($p= 0,12$) ni en el multivariable tras ajustar por la edad, el sexo y el AVA ($p=0,43$). Este trabajo insistió en que la información proporcionada por el NT proBNP debe emplearse con cautela, sobre todo en pacientes ancianos, en los que los niveles de este marcador se encuentran elevados de forma constitutiva haciendo que su interpretación se torne dificultosa (171). Clavel et al (21) propusieron el concepto de activación del NT proBNP con la intención de normalizar los niveles del marcador con respecto a los valores de referencia para la edad y el sexo del paciente. En un trabajo en el que analizaron prospectivamente a 1953 pacientes con EA al menos moderada, la activación del NT proBNP, definida como la presencia de niveles de NT proBNP superiores a los valores de referencia para la edad y sexo del paciente, se asoció de manera independiente con una mayor mortalidad a largo plazo. Esta asociación también se confirmó en pacientes asintomáticos. Remitiéndonos a este trabajo, consideramos oportuno emplear el concepto de activación del NT proBNP para intentar minimizar los factores de confusión que pudieran estar afectando a la relación entre el marcador y el pronóstico.

No obstante, hay que tener en cuenta que los niveles plasmáticos de NT proBNP se han relacionado con muchos otros factores que a su vez pueden influir en el pronóstico. En nuestro trabajo la activación del NT proBNP se relacionó de forma directa con la presencia de síntomas y la presencia de anemia y de forma inversa con el AVA y la FEVI, pero mantuvo su asociación independiente con el pronóstico cuando estas variables fueron introducidas en el análisis multivariable. Además, a pesar de que el índice de Charlson incluye variables que se han relacionado con los niveles de NT proBNP, en nuestra población la puntuación obtenida en esta escala no se asoció de manera significativa a la presencia de activación del NT proBNP.

En definitiva, nuestros resultados apuntan a la existencia de un vínculo entre los niveles de NT proBNP y la EA que se desprende de otros factores intermedios relacionados.

7.5. Evaluación integradora del pronóstico de los pacientes con EA.

Como ya hemos mencionado, en nuestro estudio la DPM6, la activación del NT proBNP y la presencia de síntomas resultaron predictores independientes de mortalidad por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca en los pacientes con EA grave no sometidos a IVA. No obstante, ningún marcador debe ser empleado de manera aislada como un argumento definitivo para decidir la estrategia de manejo de nuestros pacientes. Consideramos que sería más conveniente interpretar de forma conjunta y complementaria la información proporcionada por las diversas herramientas que han demostrado resultar de utilidad para determinar el pronóstico. Con una intención integradora, elaboramos cuatro categorías de riesgo en función de la ausencia o presencia de las tres condiciones asociadas a un mal pronóstico en nuestro estudio (DPM6<330m, activación del NT proBNP y presencia de síntomas). El análisis de supervivencia demostró que los pacientes con peor pronóstico fueron aquellos que cumplían las tres citadas condiciones, mientras que la incidencia de eventos fue mínima en aquellos que no cumplían ninguna de ellas. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de eventos entre las diferentes categorías. Cabría por tanto preguntarse si el hecho de pertenecer a una categoría de bajo riesgo podría confirmar la seguridad de llevar a cabo una actitud conservadora y expectante, a la espera de la aparición de alguna circunstancia que indique el IVA.

En pacientes con EA candidatos a IVA el empleo de escalas de riesgo forma parte de la evaluación preoperatoria. Sin embargo, son escasos los trabajos que proponen o elaboran escalas de riesgo ideadas con el fin de predecir la evolución de los

pacientes con EA, de cara a decidir la estrategia de manejo más adecuada. En pacientes asintomáticos con EA moderada o grave Monin et al (100) propusieron una puntuación que combinaba el BNP, la V_{máx} Ao y el sexo para identificar a los pacientes con alto riesgo de eventos durante el seguimiento. El análisis demostró una disminución progresiva de la supervivencia libre de eventos en cada cuartil de puntuación. Posteriormente, Farré et al validaron la puntuación de Monin en 237 pacientes asintomáticos con EA degenerativa moderada o grave y función ventricular normal, utilizando en esta ocasión el NT proBNP en lugar del BNP. Los resultados confirmaron que el empleo de esta puntuación mejoraba el valor pronóstico del NT proBNP por sí solo. A pesar de que la PM6M es una prueba muy accesible, a día de hoy no se ha confeccionado ninguna escala que tenga en consideración la DPM6 como factor relacionado con el pronóstico de la EA. En nuestro trabajo la interpretación integrada de la DPM6, la activación del NT proBNP y el estatus sintomático permitió predecir la supervivencia libre de eventos y estratificar a los pacientes con EA grave no sometidos a IVA. Nuestros resultados invitan a tener en cuenta estas variables a la hora de elaborar una escala de riesgo dirigida a predecir la evolución de los pacientes con EA sin IVA.

7.6. Limitaciones del estudio

En nuestro estudio identificamos varias limitaciones:

En primer lugar, el hecho de tratarse de un estudio unicéntrico determinó que el tamaño muestral fuese relativamente pequeño, impidiendo de este modo el análisis de subgrupos. En el momento de la inclusión el estatus sintomático del paciente fue determinado de forma subjetiva a través de la anamnesis, por lo que no es descartable que algunos pacientes inicialmente catalogados como asintomáticos no lo fueran realmente. El seguimiento clínico de los pacientes y la toma de decisiones no fueron dirigidos por los investigadores, sino que se llevaron a cabo en las

consultas de Cardiología a criterio del médico responsable. A consecuencia de ello existe cierta heterogeneidad propia de la práctica clínica real.

Uno de los hallazgos que puede resultar más llamativo en nuestro trabajo es la escasa proporción de pacientes que fueron sometidos a IVA. En primer lugar, hay que recordar que nuestra muestra también incluyó a pacientes asintomáticos, que habitualmente no son intervenidos. Sin embargo, un número no desdeñable de pacientes sintomáticos fueron tratados de forma conservadora a pesar de cumplir la indicación teórica de IVA. Registros multicéntricos recientes (141,152) han coincidido con nosotros en esta observación. La edad avanzada, la importante comorbilidad y el elevado riesgo quirúrgico de la población actual con EA grave parecen influir de forma decisiva en esta circunstancia. No obstante, es probable que esta tendencia conservadora también esté condicionada por el hecho de no disponer en nuestro centro de un servicio de Cirugía cardíaca ni de programa TAVI. De hecho, en el registro IDEAS (152) las tasas de intervención fueron significativamente más bajas cuando se valoraba a los pacientes en hospitales que no eran terciarios.

A la hora de evaluar la utilidad de la PM6M como herramienta pronóstica, cabe señalar que 33 pacientes no pudieron realizar la prueba por encontrarse limitados físicamente y fueron excluidos del análisis. Por otra parte, en 9 casos no disponíamos de los niveles de NT proBNP. La asociación entre la DPM6 o la activación del NT proBNP y el pronóstico se evidenció en la población global de pacientes consecutivos con EA grave que habían realizado la PM6M. Sin embargo, dado que la principal utilidad de estas herramientas en la práctica clínica sería estratificar el riesgo entre los pacientes aparentemente asintomáticos, hubiera resultado de especial interés corroborar su utilidad pronóstica en este subgrupo y concretamente en pacientes incapaces de realizar una prueba de esfuerzo o con un resultado no concluyente. A pesar de que la DPM6 y la activación del NT proBNP conservaron su valor pronóstico independiente tras ajustar el modelo de regresión

de Cox por la presencia de síntomas, sería conveniente validar la utilidad de estas herramientas en la población específica de pacientes aparentemente asintomáticos. Por otra parte, tanto la DPM6 como la activación del NT proBNP son parámetros relacionados con multitud de variables, algunas de ellas no evaluadas en nuestro trabajo. Como muestra de ello, no se concedió suficiente importancia a la fragilidad, cuya evaluación resulta imprescindible en pacientes de edad avanzada y se ha instaurado en pacientes con EA candidatos a IVA. Tampoco se contemplaron otros factores pronósticos emergentes como la impedancia valvuloarterial o el strain longitudinal global, que no fueron recogidos en el estudio ecocardiográfico.

Además, insistimos en que la DPM6 debe ser comprendida como un estimador de la capacidad funcional global del paciente y por lo tanto en los pacientes con EA no está determinada únicamente por la valvulopatía, sino por un compendio de factores que entraña complejos mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

En nuestro estudio la integración de la información proporcionada por las tres variables que demostraron una relación independiente con el pronóstico permitió elaborar categorías de riesgo, objetivándose una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de eventos entre los estratos. Lamentablemente el pequeño tamaño muestral limitó el análisis, impidiendo extraer resultados más concluyentes al respecto.

7.7. Perspectivas clínicas.

A pesar de las limitaciones, nuestro estudio es el primero que ha demostrado la utilidad pronóstica independiente de la DPM6 en pacientes con EA grave, censurando el seguimiento en el momento del IVA. Además, corrobora la utilidad pronóstica de la activación del NT proBNP en esta población. El empleo de estos instrumentos añade información valiosa a la evaluación clínica y permite identificar subgrupos de riesgo, guiándonos de este modo a la hora de escoger la estrategia terapéutica más adecuada. De hecho, nuestro trabajo sugiere que la actitud

conservadora sería razonable en pacientes asintomáticos con buena capacidad funcional y ausencia de activación del NT proBNP. Sin embargo, invita a individualizar la actitud terapéutica en pacientes con pobre capacidad funcional o activación del NT proBNP, que podrían beneficiarse de un seguimiento más estrecho o de una actitud intervencionista más temprana.

Si de cara a futuras investigaciones lográsemos validar una escala de riesgo que tuviera en cuenta los instrumentos propuestos por el presente estudio, podríamos disponer de una herramienta de bajo coste y fácil aplicación, que resultaría de gran ayuda para la toma de decisiones en la práctica clínica.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Relativas al perfil clínico de los pacientes con EAO grave:

1.1. La población global de pacientes con EA presentaba una edad media avanzada, una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y una elevada comorbilidad. Más de la mitad de los pacientes presentaban alguna afección extracardiaca grave. Además, un número no desdeñable de pacientes eran dependientes para al menos una actividad básica de la vida diaria.

2. Relativas a las estrategias de tratamiento y factores que determinan su elección:

2.1. Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con EA grave fueron tratados de manera conservadora. Tan solo el 36,3% de los pacientes fueron sometidos a IVA.

2.2. La elección de una estrategia conservadora resultó más común en pacientes de edad más avanzada, con mayor comorbilidad y mayor riesgo quirúrgico.

2.3. El manejo conservador se asoció a un peor pronóstico en la población global de pacientes con EA grave. Los pacientes no sometidos a IVA presentaron una elevada tasa de mortalidad durante el seguimiento.

3. Relativas a la utilidad de la PM6M y NTproBNP:

- 3.1. En los pacientes con EA grave que realizaron la PM6M, la DPM6 se relacionó inversamente con la incidencia de muerte por cualquier causa o ingreso de causa cardíaca, mientras que la activación del NT proBNP se asoció de forma directa. Asimismo, la imposibilidad de realizar la PM6M se asoció a un peor pronóstico.

- 3.2. La DPM6, la activación del NT proBNP y la presencia de síntomas demostraron ser predictores independientes del pronóstico de los pacientes con EA grave tratados de forma conservadora.

- 3.3. Tras la estratificación en categorías de riesgo, los pacientes que tuvieron una mayor supervivencia libre de eventos fueron los pacientes asintomáticos, que no presentaban activación del NT proBNP y que recorrieron una DPM6 superior a los 330 metros.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(3):162–72.
2. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nescriat Rev Dis Prim.* 2016;2:16006.
3. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006 ;82(6):2111–5.
4. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968;38(1 Suppl):61–7.
5. Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J.* 1973;35(1):41–6.
6. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) A, European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) O, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33(19):2451–96.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(23):2440–92.
8. Martínez-Sellés M. Estenosis aórtica severa en el anciano: ¿mal pronóstico implica necesidad de intervención? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010;45(6):314–5.
9. Bouma BJ, van den Brink RB, Zwinderman K, Cheriex EC, Hamer HH, Lie KI, et al. Which elderly patients with severe aortic stenosis benefit from surgical treatment? An aid to clinical decision making. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(3):374–81.
10. 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.
11. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA.* 1993;270(14):1702–7.
12. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail.*;5(3):247–52.

13. Gotzmann M, Bojara W, Lindstaedt M, Ewers A, Bösche L, Germing A, et al. One-Year Results of Transcatheter Aortic Valve Implantation in Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis. *Am J Cardiol*. 2011;107(11):1687–92.
14. Mok M, Nombela-Franco L, Urena M, DeLarochelière R, Doyle D, Ribeiro HB, et al. Prognostic Value of Exercise Capacity as Evaluated by the 6-Minute Walk Test in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):897–8.
15. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J*. 2008;38(2):101–13.
16. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13(32):1–207,
17. Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased Plasma Natriuretic Peptide Levels Reflect Symptom Onset in Aortic Stenosis. *Circulation*. 2003;107(14):1884–90.
18. Ben-Dor I, Minha S, Barbash IM, Aly O, Dvir D, Deksisssa T, et al. Correlation of brain natriuretic peptide levels in patients with severe aortic stenosis undergoing operative valve replacement or percutaneous transcatheter intervention with clinical, echocardiographic, and hemodynamic factors and prognosis. *Am J Cardiol*. 2013;112(4):574–9.
19. Bergler-Klein J, Gyöngyösi M, Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):1027–34.
20. Cimadevilla C, Cueff 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.
21. Clavel M-A, 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.
22. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231–43.
23. Roberts WC, Ko JM. Frequency by Decades of Unicuspid, Bicuspid, and Tricuspid Aortic Valves in Adults Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis, With or Without Associated Aortic Regurgitation. *Circulation*. 2005;111(7):920–5.
24. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*.

- 2013;99(6):396–400.
25. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(5):1220–5.
 26. Prêtre R, Turina MI. Cardiac valve surgery in the octogenarian. *Heart*. 2000;83(1):116–21.
 27. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Erlicher A, Romeo C, Cervesato E, Pavan D, et al. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2003;91(1):99–101.
 28. 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.
 29. Katz R, Budoff MJ, Takasu J, Shavelle DM, Bertoni A, Blumenthal RS, et al. Relationship of metabolic syndrome with incident aortic valve calcium and aortic valve calcium progression: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes*. 2009;58(4):813–9.
 30. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(10):1723–30.
 31. Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci*. 2003;325(4):237–42.
 32. Aksoy Y, Yagmur C, Tekin GO, Yagmur J, Topal E, Kekilli E, et al. Aortic valve calcification: association with bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis*. 2005;16(6):379–83.
 33. 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.
 34. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002;106(17):2224–30.
 35. Tiede K, Stöter K, Petrik C, Chen W Bin, Ungefroren H, Kruse ML, et al. Angiotensin II AT(1)-receptor induces biglycan in neonatal cardiac fibroblasts via autocrine release of TGFbeta in vitro. *Cardiovasc Res*. 2003;60(3):538–46.
 36. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith A V., Peloso GM, et al. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368(6):503–12.
 37. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Vahl CF, Hagl S, Brueckmann M, et al. Expression of bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-2 in

- calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(4):560–6.
38. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, Hinton RB, Andelfinger G, Tabangin M, et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet.* 2007;121(2):275–84.
 39. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, Weiss S, Huster J, Dronskowski R, et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2004;25(6):514–22.
 40. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, Jousseau V, Jaafar P, Nguyen J-M, et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation.* 2006;113(6):856–60.
 41. Hill JA, Karimi M, Kutschke W, Davisson RL, Zimmerman K, Wang Z, et al. Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload. *Circulation.* 2000;101(24):2863–9.
 42. Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J.* 2005;26(17):1790–6.
 43. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Nanna M. Prognosis of congestive heart failure in patients aged > or = 62 years with unoperated severe valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1993;72(11):846–8.
 44. Samad Z, Vora AN, Dunning A, Schulte PJ, Shaw LK, Al-Enezi F, et al. Aortic valve surgery and survival in patients with moderate or severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J.* 2016;37(28):2276–86.
 45. Munt B, Legget ME, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Fujioka M, Otto CM. Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. *Am Heart J.* 1999;137(2):298–306.
 46. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):372–92.
 47. Jainandunsing JS, Mahmood F, Matyal R, Shakil O, Hess PE, Lee J, et al. Impact of Three-Dimensional Echocardiography on Classification of the Severity of Aortic Stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1343–8.
 48. Capoulade R, Pibarot P. Assessment of Aortic Valve Disease: Role of Imaging Modalities. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2015;17(11):49.
 49. Bonet T. Sepulchretum; sive, anatomia practica, ex cadaveribus morbo denatis, proponens historias et observationes omnium humani corporis

- affectuum. Genevae: Sumptibus Leonardi Chouet, 1679:702.
50. Dry TG, Willius FA. Calcareous disease of the aortic valve. *Am Heart J.* 1939; 17: 138-157.
 51. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 1988;9 Suppl E:57–64.
 52. Roberts WC, Vowels TJ, Filardo G, Ko JM, Mathur RP, Shirani J. Natural History of Unoperated Aortic Stenosis During a 50-Year Period of Cardiac Valve Replacement. *Am J Cardiol.* 2013;112(4):541–53.
 53. Miura S, Arita T, Kumamaru H, Domei T, Yamaji K, Soga Y, et al. Causes of death and mortality and evaluation of prognostic factors in patients with severe aortic stenosis in an aging society. *J Cardiol.* 2015;65(5):353–9.
 54. Schueler R, Hammerstingl C, Sinning J-M, Nickenig G, Omran H. Prognosis of octogenarians with severe aortic valve stenosis at high risk for cardiovascular surgery. *Heart.* 2010;96(22):1831–6.
 55. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, et al. Initial Surgical Versus Conservative Strategies in Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(25):2827–38.
 56. 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.
 57. Généreux P, Stone GW, O’Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(19):2263–88.
 58. 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.
 59. Clavel M-A, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(12):1202–13.
 60. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, Laufer G, Maurer G, Rosenhek R. Asymptomatic Severe Aortic Stenosis in the Elderly. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(1):43–50.
 61. Kitai T, Honda S, Okada Y, Tani T, Kim K, Kaji S, et al. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart.* 2011;97(24):2029–32.
 62. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O’Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the

- new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):235–43.
63. Avakian SD, Grinberg M, Ramires JAF, Mansur AP. Outcome of adults with asymptomatic severe aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2008;123(3):322–7.
 64. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2011;97(4):301–7.
 65. Cooper R, Ghali J, Simmons BE, Castaner A. Elevated pulmonary artery pressure. An independent predictor of mortality. *Chest*. 1991;99(1):112–20.
 66. 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.
 67. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the valvuloarterial impedance to predict adverse outcome in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(11):1003–11.
 68. Tongue AG, Dumesnil JG, Laforest I, Theriault C, Durand LG, Pibarot P. Left ventricular longitudinal shortening in patients with aortic stenosis: relationship with symptomatic status. *J Heart Valve Dis*. 2003;12(2):142–9.
 69. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(3):414–9.
 70. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of Myocardial Fibrosis in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2009;120(7):577–84.
 71. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Midwall Fibrosis Is an Independent Predictor of Mortality in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1271–9.
 72. 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.
 73. Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, Bloch A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2002;11(2):204–9.
 74. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1309–13.
 75. 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.

76. Maréchaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2010;31(11):1390–7.
77. Maréchaux S, Ennezat P-V, LeJemtel TH, Polge A-S, Groote P de, Asseman P, et al. Left Ventricular Response to Exercise in Aortic Stenosis: An Exercise Echocardiographic Study. *Echocardiography*. 2007;24(9):955–9.
78. 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.
79. Das P, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Determinants of symptoms and exercise capacity in aortic stenosis: a comparison of resting haemodynamics and valve compliance during dobutamine stress. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1254–63.
80. Garbi M, Chambers J, Vannan MA, Lancellotti P. Valve Stress Echocardiography: A Practical Guide for Referral, Procedure, Reporting, and Clinical Implementation of Results From the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(6):724–36.
81. Monin J-L, Quéré J-P, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-Gradient Aortic Stenosis: Operative Risk Stratification and Predictors for Long-Term Outcome: A Multicenter Study Using Dobutamine Stress Hemodynamics. *Circulation*. 2003;108(3):319–24.
82. Quere J-P, Monin J-L, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*. 2006;113(14):1738–44.
83. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. REP 63-6. *Rep Civ Aeromed Res Inst US*. 1963;1–8.
84. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax*. 1984;39(11):818–22.
85. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, Febo O, Riccardi PG, Capomolla S, et al. Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol*. 1998;81(12):1497–500.
86. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–7.
87. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, Brawner CA, Swank AM, McKelvie RS, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2653–61.

88. Clavel M-A, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, et al. Predictors of Outcomes in Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: Results of the Multicenter TOPAS Study. *Circulation*. 2008;118(14_suppl_1):S234–42.
89. 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.
90. Rimington H, Weinman J, Chambers JB. Predicting outcome after valve replacement. *Heart*. 2010;96(2):118–23.
91. Green P, Cohen DJ, Génèreux P, McAndrew T, Arnold S V, Alu M, et al. Relation between six-minute walk test performance and outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol*. 2013;112(5):700–6.
92. Small A, Kiss D, Giri J, Anwaruddin S, Siddiqi H, Guerraty M, et al. Biomarkers of Calcific Aortic Valve DiseaseHighlights. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(4):623–32.
93. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem*. 2007;53(5):813–22.
94. 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. *Am Heart J*. 1997;133(3):307–14.
95. Talwar S, Downie PF, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(1):15–9.
96. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjørnerheim R, Endresen K, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J*. 2001;142(4):725–32.
97. 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.
98. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2004;25(22):2048–53.
99. Rajani R, Rimington H, Chambers J. B-type natriuretic peptide and tissue doppler for predicting symptoms on treadmill exercise in apparently asymptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2009;18(5):565–71.
100. Monin J-L, 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.
101. Laurent M, Fournet M, Feit B, Oger E, Donal E, Thébault C, et al. Simple bedside clinical evaluation versus established scores in the estimation of operative risk in valve replacement for severe aortic stenosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(12):651–60.
 102. Pfister R, Wahlers T, Baer FM, Scherner M, Strauch J, Erdmann E. Utility of NT-pro-BNP in patients undergoing transapical aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(5):301–7.
 103. O’Neill BP, Guerrero M, Thourani VH, Kodali S, Heldman A, Williams M, et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER Trial). *Am J Cardiol*. 2015;115(9):1265–72.
 104. Smith JG, Luk K, Schulz C-A, Engert JC, Do R, Hindy G, et al. Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Related Genetic Variants With Aortic Valve Calcium and Incident Aortic Stenosis. *JAMA*. 2014;312(17):1764.
 105. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2389–97.
 106. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343–56.
 107. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010;121(2):306–14.
 108. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA*. 2009;302(4):412.
 109. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1236–46.
 110. Linefsky JP, O’Brien KD, Katz R, de Boer IH, Barasch E, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):291–7.
 111. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2007;115(19):2533–9.

112. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, Piccolo P, Possati G, De Bonis M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):1078–82.
113. Gunduz H, Akdemir R, Binak E, Tamer A, Keser N, Uyan C. Can serum lipid and CRP levels predict the "severity" of aortic valve stenosis? *Acta Cardiol*. 2003;58(4):321–6.
114. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, Gottdiener JS, Cushman M, Psaty BM, et al. Clinical Factors, But Not C-Reactive Protein, Predict Progression of Calcific Aortic-Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):1992–8.
115. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1686–95.
116. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017.
117. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(1):180–7.
118. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(3):146–52.
119. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597–607.
120. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187–98.
121. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2010;122(1):62–9.
122. Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention*. 2008;4(2):242–9.
123. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Mok M, Leipsic J, De Larocheilière R, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):293–300.

124. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann F-J, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* . 2014;311(15):1503–14.
125. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Ihlberg L, et al. SOURCE 3 RegistryClinical Perspective. *Circulation*. 2017;135(12):1123–32.
126. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, Leipsic J, Ye J, Lichtenstein S V, et al. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation*. 2010;122(13):1319–27.
127. Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS, Tarantini G, Etori F, Colombo A, et al. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *Eur Heart J*. 2012;33(8):969–76.
128. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Osten M, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: insights on prognostic factors and valve durability from the Canadian multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1864–75.
129. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):413–9.
130. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, Svensson LG, Agarwal S, Kodali S, et al. Long-Term Outcomes of Inoperable Patients With Aortic Stenosis Randomly Assigned to Transcatheter Aortic Valve Replacement or Standard Therapy. *Circulation*. 2014;130(17):1483–92.
131. Ludman PF, Moat N, de Belder MA, Blackman DJ, Duncan A, Banya W, et al. Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation*. 2015;131(13):1181–90.
132. Barbanti M, Petronio AS, Etori F, Latib A, Bedogni F, De Marco F, et al. 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv* . 2015;8(8):1084–91.
133. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609–20.
134. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321–31.
135. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart*. 1999;82(2):143–8.

136. Iung 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? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714–20.
137. Iung B. Management of the elderly patient with aortic stenosis. *Heart*. 2008;94(4):519–24.
138. Kojodjojo P, Gohil N, Barker D, Youssefi P, Salukhe T V, Choong A, et al. Outcomes of elderly patients aged 80 and over with symptomatic, severe aortic stenosis: impact of patient's choice of refusing aortic valve replacement on survival. *QJM*. 2008;101(7):567–73.
139. ElBardissi AW, Shekar P, Couper GS, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):328–35.
140. Chukwuemeka A, Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Feindel CM, David TE. Valve surgery in octogenarians: a safe option with good medium-term results. *J Heart Valve Dis*. 2006;15(2):191–6; discussion 196.
141. Martínez-Sellés M, Gómez Doblás JJ, Carro Hevia A, García de la Villa B, Ferreira-González I, Alonso Tello A, et al. Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: a need for intervention. *J Intern Med*. 2014;275(6):608–20.
142. Reinöhl J, Kaier K, Reinecke H, Schmoor C, Frankenstein L, Vach W, et al. Effect of Availability of Transcatheter Aortic-Valve Replacement on Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2438–47.
143. van Geldorp MWA, van Gameren M, Kappetein AP, Arabkhani B, de Groot-de Laat LE, Takkenberg JJM, et al. Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(6):953–7; discussion 957.
144. Piérard S, Seldrum S, de Meester C, Pasquet A, Gerber B, Vancraeynest D, et al. Incidence, determinants, and prognostic impact of operative refusal or denial in octogenarians with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(4):1107–12.
145. Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galán E, Ferrero-Martínez AI, Baz-Alonso JA, Durán-Muñoz D, González-Babarro E, et al. The frailty syndrome and mortality among very old patients with symptomatic severe aortic stenosis under different treatments. *Int J Cardiol*. 2016;224:125–31.
146. Kleczynski P, Dziewierz A, Bagiński M, Rzeszutko L, Sorysz D, Trebacz J, et al. Impact of frailty on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*. 2017 Mar;185:52–8.
147. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245–51.
148. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of adl: a standardized measure of biological and

- psychosocial function. *JAMA*. 1963;185:914–9.
149. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2012;41(4):734–45.
 150. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):1-23-2.
 151. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):1022–30.
 152. González-Saldivar H, Rodríguez-Pascual C, de la Morena G, Fernández-Golfín C, Amorós C, Alonso MB, et al. Comparison of 1-Year Outcome in Patients With Severe Aorta Stenosis Treated Conservatively or by Aortic Valve Replacement or by Percutaneous Transcatheter Aortic Valve Implantation (Data from a Multicenter Spanish Registry). *Am J Cardiol*. 2016;118(2):244–50.
 153. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Gualano SK. Evaluation of Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis Who Do Not Undergo Aortic Valve Replacement: The Potential Role of Subjectively Overestimated Operative Risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(6):533–9.
 154. Vavalle JP, Phillips HR, Holleran SA, Wang A, O'Connor CM, Smith PK, et al. Analysis of geographic variations in the diagnosis and treatment of patients with aortic stenosis in North Carolina. *Am J Cardiol*. 2014;113(11):1874–8.
 155. Freed BH, Sugeng L, Furlong K, Mor-Avi V, Raman J, Jeevanandam V, et al. Reasons for Nonadherence to Guidelines for Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis and Potential Solutions. *Am J Cardiol*. 2010;105(9):1339–42.
 156. Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis J-M, Schnell S, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(9):974–81.
 157. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Jüni P, Carrel T, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):489–96.
 158. Van Brabandt H, Neyt M, Hulstaert F. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risky and costly. *BMJ*. 2012;345:e4710.
 159. O'Keefe JH, Vlietstra RE, Bailey KR, Holmes DR. Natural history of candidates for balloon aortic valvuloplasty. *Mayo Clin Proc*.

- 1987;62(11):986–91.
160. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal R, Pai R. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results from a cohort of 277 patients aged ≥ 80 years. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2006;30(5):722–7.
 161. O’Keeffe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart.* 1998;80(4):377–82.
 162. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985;132(8):919–23.
 163. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail.* 2009;2(6):549–55.
 164. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014;57(4):244–53.
 165. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. *Biomed Res Int.* 2014;2014:505969.
 166. Zotter-Tufaro C, Mascherbauer J, Duca F, Koell B, Aschauer S, Kammerlander AA, et al. Prognostic Significance and Determinants of the 6-Min Walk Test in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Hear Fail.* 2015;3(6):459–66.
 167. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest.* 1996;110(2):325–32.
 168. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J.* 1998;136(3):449–57.
 169. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975.
 170. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail.* 2017.
 171. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart.* 2003;89(7):745–51.

ANEXOS

ANEXO 1. PROYECCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESPAÑA EN LAS PRÓXIMAS DÉCADAS

POBLACIÓN RESIDENTE ESTIMADA PARA ESPAÑA EN 2040, 2050 Y 2060

	2040	2050	2060
Mujeres	23.292.520	22.810.279	21.860.796
Hombres	22.028.666	21.457.802	20.534.342
Ambos sexos	45.321.187	44.268.081	42.395.138

Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)

POBLACIÓN RESIDENTE ESTIMADA DE 65 Y MÁS AÑOS Y 80 Y MÁS AÑOS, PARA ESPAÑA EN 2040, 2050 Y 2060

	2040		2050		2060	
	Más de 65 años	Más de 80 años	Más de 65 años	Más de 80 años	Más de 65 años	Más de 80 años
Mujeres	7.724.668	2.776.326	8.552.267	3.633.957	8.193.075	4.312.112
Hombres	6.349.914	1.889.919	7.056.600	2.590.584	6.701.221	3.189.786
Ambos sexos	14.074.582	4.666.245	15.608.868	6.224.541	14.894.296	7.501.897

Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)

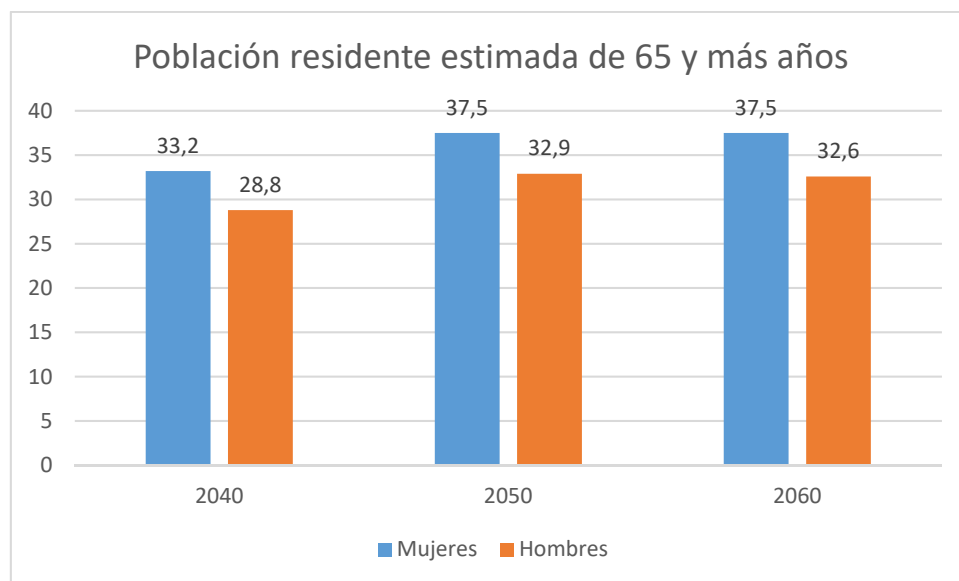
PORCENTAJE POBLACIÓN RESIDENTE ESTIMADA DE 65 Y MÁS AÑOS Y 80 Y MÁS AÑOS, PARA ESPAÑA EN 2040, 2050 Y 2060

	2040		2050		2060	
	Más de 65 años	Más de 80 años	Más de 65 años	Más de 80 años	Más de 65 años	Más de 80 años
Mujeres	33,2	11,9	37,5	15,6	37,5	18,9
Hombres	28,8	8,6	32,9	11,8	32,6	14,9
Ambos sexos	31,1	10,3	35,3	13,7	35,1	16,9

Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)

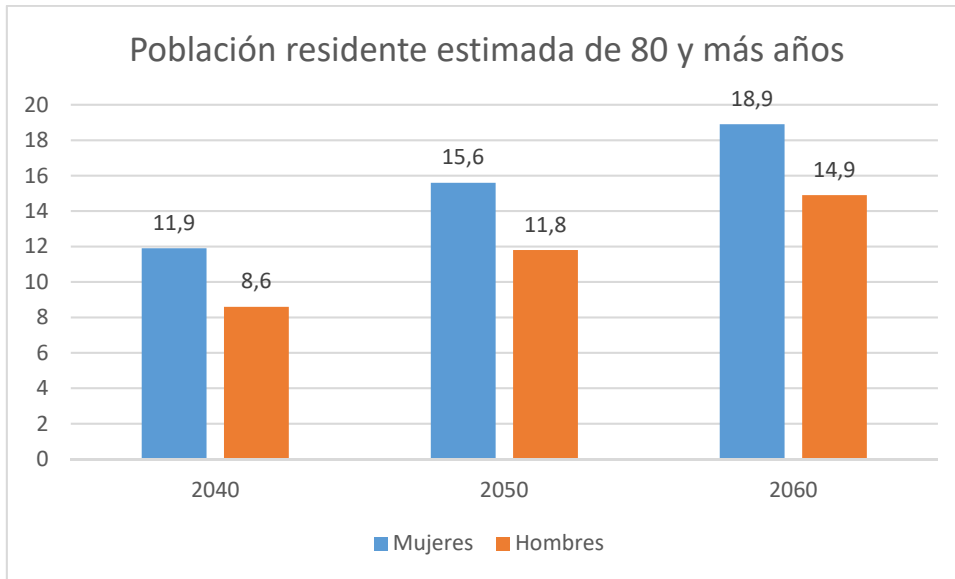
65 y más años

	2040	2050	2060
Mujeres	33,2	37,5	37,5
Hombres	28,8	32,9	32,6
Ambos sexos	31,1	35,3	35,1



80 y más años

	2040	2050	2060
Mujeres	11,9	15,6	18,9
Hombres	8,6	11,8	14,9
Ambos sexos	10,3	13,7	16,9



ANEXO 2. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Documento de Consentimiento Informado dirigido a pacientes con estenosis aórtica grave, para su participación en el proyecto “Pronóstico de la estenosis valvular aórtica grave en su contexto epidemiológico actual: utilidad de la prueba de la marcha de los 6 minutos y del NT proBNP”.

Este documento sirve para que usted, o su representante legal, dé su consentimiento para participar en nuestro proyecto de investigación: *“Pronóstico de la estenosis valvular aórtica grave en su contexto epidemiológico actual: utilidad de la prueba de la marcha de los 6 minutos y del NT proBNP”.*

Su participación es totalmente voluntaria, es decir, puede elegir libremente participar o no hacerlo, sin que su decisión afecte a los servicios que precise recibir de aquí en adelante en nuestro hospital. Firmar este consentimiento no le obliga a permanecer en la investigación. Si en cualquier momento cambia de opinión, podrá retirar su consentimiento cuando lo desee. Antes de firmarlo deberá leer atentamente la siguiente información.

INFORMACIÓN

Usted ha sido seleccionado para participar en este estudio porque tiene una estenosis aórtica grave, es decir, un estrechamiento de la válvula aórtica del corazón que va avanzando con el paso del tiempo, pudiendo provocar síntomas en sus fases más avanzadas. Normalmente los síntomas iniciales aparecen desencadenados por el esfuerzo físico, limitando su capacidad de ejercicio.

El estudio que estamos desarrollando pretende evaluar la utilidad de la prueba de la marcha de los 6 minutos y del biomarcador NT proBNP en la evolución de su enfermedad.

Para ello debe usted autorizarnos a realizar la prueba de la marcha de los 6 minutos, a extraer una analítica sanguínea para medir el NT proBNP y a recoger los datos

necesarios de su historia clínica, concediéndonos el acceso tanto a sus antecedentes médicos, como a los informes médicos elaborados en las futuras revisiones o ingresos. En caso de no disponer de información actualizada sobre su caso en la historia digital de nuestro hospital, sería usted sometido a una entrevista telefónica para recabar la información necesaria.

El equipo de investigación no compartirá la identidad de los pacientes que participen en la investigación. La información extraída de su historia clínica será tratada de forma confidencial y no irá unida a su nombre, sino a un código numérico que solo podrán identificar los investigadores.

Prueba de la marcha de los 6 minutos

La Prueba de la Marcha de los 6 minutos es una prueba no invasiva que realizamos con fines pronósticos. Usted tendrá que caminar durante 6 minutos por un pasillo, y una persona de nuestro equipo médico o de enfermería calculará la distancia que ha recorrido durante este tiempo, comprobará regularmente durante la prueba su saturación de oxígeno y su frecuencia cardíaca mediante pulsioximetría y medirá su tensión arterial antes y después de finalizar el ejercicio. La prueba se suspenderá si se detectan síntomas o signos de alarma, o simplemente si usted lo desea.

Durante la realización de esta prueba pueden aparecer con cierta frecuencia síntomas como cansancio, palpitaciones, sensación de mareo o malestar en las piernas. También puede provocar variaciones en su presión arterial.

Aunque resulta más infrecuente, podría desencadenarse dolor torácico de tipo anginoso, síncope o arritmias supraventriculares o ventriculares, que supondrían la terminación inmediata de la prueba. Por supuesto, en estos casos, usted recibiría la atención médica necesaria, ya que la prueba se desarrolla en el entorno hospitalario. Resulta excepcional que estos cuadros supongan una consecuencia grave.

Analítica sanguínea

La analítica sanguínea será extraída mediante punción venosa periférica por personal de enfermería cualificado. Se trata de una técnica sencilla y mínimamente

invasiva, que habitualmente no tiene complicaciones importantes. Eventualmente puede desencadenar sensación de mareo o síncope. La punción puede provocar un hematoma bajo la piel. De forma excepcional puede producirse un sangrado excesivo o una infección en el punto de punción.

Si tiene alguna pregunta puede hacerla ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio.

DECLARACIONES Y FIRMAS

PACIENTE.

El médico abajo firmante me ha informado de forma satisfactoria acerca del desarrollo y objetivos del proyecto de investigación en el que se me ha propuesto participar.

Asimismo me ha explicado en qué consiste y cuál es la utilidad de la prueba de la marcha de los 6 minutos y de la analítica sanguínea. También me ha explicado sus riesgos y complicaciones.

He comprendido todo lo anterior perfectamente y doy mi consentimiento para participar en el estudio y para ser sometido a la prueba de la marcha de los 6 minutos y a la extracción sanguínea. Puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

Firmado (nombre y 2 apellidos)

.....

REPRESENTANTE LEGAL.

El médico abajo firmante me ha informado de forma satisfactoria acerca del desarrollo y objetivos del proyecto de investigación en el que se me ha propuesto participar.

Asimismo me ha explicado en qué consiste y cuál es la utilidad de la prueba de la marcha de los 6 minutos y de la analítica sanguínea. También me ha explicado sus riesgos y complicaciones.

He comprendido todo lo anterior perfectamente y doy mi consentimiento para participar en el estudio y para ser sometido a la prueba de la marcha de los 6 minutos y a la extracción sanguínea. Puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

Firmado (nombre y 2 apellidos)

.....

MÉDICO.

Dr/a.....

He informado a este paciente y/o a su representante legal acerca del desarrollo y objetivos del proyecto de investigación que vamos a llevar a cabo, así como del propósito, la naturaleza, los riesgos y posibles complicaciones de la prueba de la marcha de los 6 minutos y de la extracción sanguínea.

..... (Firma del médico responsable)

NOTAS

1. Si usted ante testigos no acepta firmar este consentimiento, hágalo constar.

Firmado

.....

(Firma, nombre, dos apellidos y DNI de 2 testigos)

2. Si usted ante testigos renuncia a ser informado, hágalo constar.

Firmado

.....

(Firma, nombre, dos apellidos y DNI del paciente, testigo y médico que le asiste)

REVOCACIÓN

Yo, Dr/a..... REVOCO el consentimiento prestado en fecha..... y tras la información recibida, no consiento en que D/Dña. sea incluido/a en el estudio y se someta al procedimiento de la prueba de la marcha de los 6 minutos y a la realización de una analítica sanguínea.

Firmado

Firmado.....

.....

(Representante Legal)

(Médico responsable)