

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**ACTUALIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL PACIENTE  
CON ESTENOSIS DE LA VÁLVULA AÓRTICA**

**MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

Ramón Horacio Juárez Girón  
Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2020



El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación – COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

El estudiante:

1. RAMÓN HORACIO JUÁREZ GIRÓN 201400104 3460 35783 0101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**ACTUALIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL PACIENTE  
CON ESTENOSIS DE LA VÁLVULA AÓRTICA**

Trabajo asesorado por el Dr. Ismael Guzmán Melgar y revisado por el Dr. Juan Pablo Moreira Díaz, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el siete de octubre del dos mil veinte



Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador

A large, stylized handwritten signature in blue ink, written over a horizontal line.

Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
Decano

Vo.Bo.



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
DECANO



Guatemala, 7 de octubre del 2020

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinador de la COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informo que yo:

1. RAMÓN HORACIO JUÁREZ GIRÓN

Presenté el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

**ACTUALIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL PACIENTE  
CON ESTENOSIS DE LA VÁLVULA AÓRTICA**

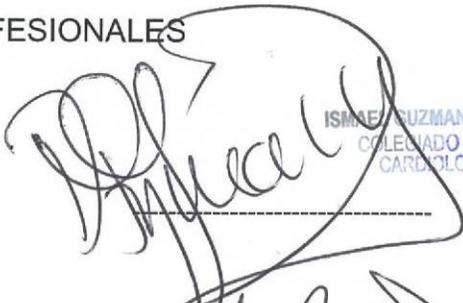
Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Ismael Guzmán Melgar

Revisor: Dr. Juan Pablo Moreira Díaz

Reg. de personal 20030567



ISMAEL GUZMAN MELGAR  
COLEGIADO 10,253  
CARDIOLOGO



Dr. Juan Pablo Moreira Díaz  
Médico y Cirujano  
Col. 10,789



## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

Al Universo, su energía, su pasión y melancolía:

Por todo lo que despierta en mí, todo lo que me hace sentir, todo lo que me hace buscar nuevos horizontes y no descansar hasta encontrarlos. Por la *Esperanza* y el futuro brillante.

Al arte:

Por acompañarme en las noches largas y días eternos. Por darme claridad de pensamiento en los momentos de divagación. Por llenar de belleza al mundo, aun cuando estamos distraídos.

A mi madre:

A su corazón, a su entrega, a su cariño infinito. Por enseñarme la ternura de ser humano, la compasión, la gentileza. Por no dejarme caer cuando no he querido seguir, por enseñarme a crecer, y crecer conmigo al mismo tiempo. Por darme color y vida como el geranio al picaflor, alimentándome el alma.

A mi padre:

A su corazón, a su entrega, a su cariño infinito. Por enseñarme los frutos de cultivar la mente, la disciplina y el trabajo arduo. Por aceptar nuestras diferencias, por enseñarme a ser, y enseñarme a ser mejor. Por darme sombra, hogar y calor como el abedul al ruiseñor, listo para emprender el vuelo.

A mis amigos:

Con quienes admiro la Ciencia y comparto la vida. Por nuestras ocurrencias inusuales y vivaces, conversaciones sinceras y profundas, por la sinceridad endulzada con cariño; por lo inesperado y la serendipia, por los primeros días, o la rectificación de aquello que antes no solía ser. A todos aquellos que recibirán esta página de mí, porque no alcanza la tinta y no alcanza la vida.

A mis catedráticos:

De quienes he aprendido esta disciplina, arte y ciencia a la vez. Por enseñarme la cruda realidad, la pasión por la docencia, la admiración por la Medicina Interna, la pasión por la Cardiología y me acompañaron en todo este proceso.

Gracias.



# ÍNDICE

Prólogo .....	iv
Introducción .....	vi
Planteamiento del problema.....	viii
Objetivos.....	x
Métodos y Técnicas.....	xii
Contenido Temático	
CAPÍTULO 1. Bases Fisiopatológicas de la Estenosis Valvular Aórtica.....	1
CAPÍTULO 2. Diagnóstico y Clasificación de la Estenosis Valvular Aórtica.....	17
CAPÍTULO 3. Manejo del paciente con Estenosis Valvular Aórtica .....	37
CAPÍTULO 4. Análisis .....	57
Conclusiones .....	63
Recomendaciones .....	65
Referencias bibliográficas .....	67
Anexos.....	89



## **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor es el único responsable de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor deberá someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.



## PRÓLOGO

Si bien la Estenosis Valvular Aórtica es una de las patologías valvulares más importantes en la literatura médica y práctica clínica a nivel mundial, en Guatemala esta patología ha tenido un campo limitado en cuanto al conocimiento y aplicación de nuevas técnicas y terapias estructurales. En los últimos años no existe un reporte de trabajos de investigación, ya sea descriptivos o experimentales, que permitan conocer el estado actual de la patología en el país, el perfil clínico epidemiológico de los pacientes, los tratamientos disponibles y los resultados clínicos de los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas o manejados médicamente. Una de las más recientes innovaciones en la terapéutica de esta patología, el reemplazo valvular aórtico transcatóter, aún no se realiza en el país, a pesar de estar indicado como una alternativa segura en pacientes inoperables; aun siendo una opción viable aprobada para pacientes con riesgo de mortalidad bajo.

Con esto en mente, el presente trabajo pretende iniciar, a través de una revisión de los antecedentes de la Estenosis Valvular Aórtica en la literatura científica actual, un hilo de investigación que motive el avance de la Cardiología Intervencionista y la Cirugía Cardiovascular en el ámbito de nuevas terapias aún no desarrolladas en el país.



## INTRODUCCIÓN

La estenosis valvular aórtica es una importante patología cardiovascular en la actualidad, siendo la segunda indicación más frecuente de cirugía cardiovascular y la primera patología valvular adquirida. Aunque parece ser un territorio ya explorado, esta patología ha visto muchos avances en los años recientes en cuanto a su comprensión de la fisiopatología y sus procesos, nuevos tratamientos sintomáticos y el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas para el reemplazo valvular aórtico. Si bien solía ser considerada como un proceso degenerativo normal, actualmente se conoce la participación de múltiples procesos celulares y moleculares en la génesis y progresión de la estenosis valvular aórtica. La comprensión de estos procesos ha permitido la formulación de novedosas teorías y posibles blancos terapéuticos farmacológicos para frenar la progresión de esta patología.

Previamente, el reemplazo valvular aórtico quirúrgico representaba la única terapia definitiva disponible para la estenosis aórtica. Con ello, las indicaciones para la intervención resultaban bastante directas: todo paciente con estenosis aórtica severa sintomática, con riesgo quirúrgico moderado o bajo, debe ser considerado candidato para reemplazo valvular. Sin embargo, con el advenimiento del reemplazo valvular aórtico transcatheter, el horizonte se ha ampliado, permitiendo que los pacientes con riesgo quirúrgico prohibitivo y alto sean considerados como candidatos. Así, la toma de decisiones de los facultativos y los equipos multidisciplinares en cuanto a los tratamientos a ofrecer a los pacientes con estenosis valvular aórtica deberá basarse en la más reciente evidencia, con la finalidad de ofrecer a los pacientes el mayor beneficio posible.

Esta revisión busca presentar evidencia científica actualizada acerca del diagnóstico y manejo de los pacientes con estenosis aórtica. Una revisión del estado del arte en Estenosis Valvular Aórtica permite describir en este trabajo los más recientes en su fisiopatología, modalidades diagnósticas, últimos avances en la terapéutica médica y quirúrgica, así como futuras perspectivas en cuanto a los ensayos clínicos en curso. La principal intención de esta monografía es sentar un precedente de investigación en el país, fomentando la práctica clínica basada en evidencia y la futura implementación de nuevas terapias.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La estenosis de la válvula aórtica por calcificación es la cardiopatía valvular adquirida más frecuente en adultos en países desarrollados, con un incremento marcado en su prevalencia de acuerdo con la edad.<sup>1</sup> Aunque es necesario dar seguimiento médico estricto a pacientes con valvulopatía aórtica, el reemplazo valvular es el único tratamiento definitivo para la estenosis, sin importar su etiología.<sup>2</sup>

Anteriormente, el reemplazo valvular aórtico quirúrgico (SAVR por sus siglas en inglés) era el único abordaje para este procedimiento. De acuerdo al criterio del equipo tratante, los pacientes con riesgo de mortalidad perioperatoria alto y extremo como calculado con STS-score debían recibir únicamente tratamiento conservador.<sup>3</sup> El desarrollo de una técnica de reemplazo valvular transcatheter (Transcatheter Aortic Valve Replacement - TAVR), sin embargo, demostró en múltiples estudios conseguir resultados comparables y, en algunos casos, superiores a la intervención quirúrgica tradicional en pacientes con riesgo quirúrgico alto y extremo.<sup>4-6</sup> Por esta razón, en 2011 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso de TAVR como alternativa de tratamiento en dichos casos.<sup>7</sup> Esta técnica mínimamente invasiva reduce la estancia hospitalaria y morbimortalidad en comparación con el abordaje quirúrgico tradicional, evidenciando una reducción de costos a largo plazo en el cuidado de pacientes con estenosis aórtica.<sup>8</sup>

Desde 2014, las guías de tratamiento de valvulopatías de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC) incluyen, como una recomendación con evidencia clase I, el uso de TAVR como el procedimiento de primera línea en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática y riesgo quirúrgico extremo, y evidencia clase IIb en pacientes con riesgo quirúrgico alto.<sup>9</sup> Estas recomendaciones continúan reflejadas en su actualización de 2017.<sup>10</sup> En el mismo año, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) actualizó sus guías de manejo, con consideraciones similares a las contempladas por las asociaciones previamente mencionadas<sup>11</sup>. Sin embargo, a partir de 2019 la FDA aprobó el uso de TAVR en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio y bajo, con lo que se extiende su uso a pacientes que previamente se consideraban candidatos para SAVR.<sup>12</sup>

Actualmente, los estudios clínicos en estenosis de la válvula aórtica buscan comparar el uso de diferentes terapias en diferentes perfiles clínicos de los pacientes con estenosis aórtica,

desde la severidad y síntomas presentados hasta el riesgo quirúrgico.<sup>13</sup> Por ello, la recopilación y presentación de dicha información, aún no establecida en las guías de tratamiento, pero ya disponible en artículos publicados y en resultados de estudios clínicos, es valiosa para la disciplina de Cardiología Clínica, Cirugía Cardiovascular y Cardiología Intervencionista.

Actualmente, las técnicas de reemplazo valvular mínimamente invasivas aún no responden en su totalidad a las necesidades de los pacientes. Dado que se trata de una terapia novedosa, aunque está demostrado su beneficio peri procedimental, no existen aún suficientes datos de la durabilidad de estos implantes valvulares in vivo. Esta es una de las limitantes para ampliar las recomendaciones del procedimiento a todos los pacientes con esta patología. Además, la necesidad del abordaje quirúrgico en casos especiales hace que la toma de decisiones deba hacerse en una modalidad de caso por caso, evaluándose las necesidades de cada paciente de acuerdo a su presentación clínica, comorbilidades y preferencias personales. Por estas razones, es necesario conocer las bases fisiopatológicas de la estenosis de la válvula aórtica, sus métodos diagnósticos e indicaciones de tratamiento ya establecidas por consensos de profesionales en las guías de práctica clínica, pero también discutir la evidencia presente en los ensayos clínicos actuales y sus aportes.

De igual manera, aunque estas terapias mínimamente invasivas aún no se encuentran disponibles en algunas regiones, particularmente en Guatemala, el campo de la Cirugía Cardiovascular y Cardiología Intervencionista, de acuerdo con la evidencia disponible, deben estudiar en conjunto la factibilidad de implementación de dichos procedimientos en el país. De esta manera se fomenta el avance de la práctica médica en Guatemala y se fortalece la atención basada en evidencia a los pacientes.

Tomando en cuenta lo anterior, el presente trabajo tiene como objetivo principal recopilar la información disponible respecto al estado actual del abordaje diagnóstico y de tratamiento del paciente con estenosis valvular aórtica, apoyando la discusión multidisciplinaria en manejo de dicha patología. Además, al discutir las alternativas de tratamiento, sus indicaciones según las características de los pacientes y el momento oportuno de intervención de acuerdo al grado de severidad y sintomatología, se consigue el diálogo y el interés de los profesionales para la búsqueda de prácticas clínicas basadas en evidencia. De esta manera se busca el mayor beneficio a la población de acuerdo a las necesidades a través de los avances tecnológicos disponibles en el tratamiento de la estenosis valvular aórtica.

## OBJETIVOS

### **General:**

Presentar datos actualizados acerca del diagnóstico y manejo de los pacientes con estenosis aórtica.

### **Específicos:**

1. Describir la fisiopatología y curso natural de la enfermedad de acuerdo a su grado de severidad y los métodos diagnósticos utilizados.
2. Presentar un curso detallado del manejo del paciente según su grado de severidad y presentación clínica.
3. Recopilar y presentar datos actualizados de indicaciones clínicas para reemplazo valvular aórtico quirúrgico y transcatóter.
4. Describir los avances en ensayos clínicos en curso de manejo de pacientes con estenosis de la válvula aórtica.



## MÉTODOS Y TÉCNICAS

Para la realización de la presente monografía de compilación se realizó una revisión de información en literatura impresa como base para el desarrollo inicial del tema en la Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas. Posteriormente se utilizaron las bases de datos regionales electrónicas de la Organización Panamericana de la Salud, *BVS – Biblioteca Virtual en Salud* y Red SciELO – *Scientific Electronic Library Online* para determinar el estado del arte de la patología de interés en la región.

Para la revisión de los avances en terapéutica y manejo se emplearon las bases de datos en inglés de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos y NCBI – *PubMed*, y la iniciativa de Organización Mundial de la Salud para el acceso a información – *HINARI*. Por último, se consultó la base de datos de los ensayos clínicos del Departamento de Salud de los Estados Unidos – NIH y el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea, en los cuales se buscarán los estudios más recientes de tratamiento de Estenosis Aórtica.

De acuerdo con lo establecido por la Organización Panamericana de la Salud para la estandarización de términos de búsqueda e indización de literatura médica y científica, la Tabla 1.1 enlista los Descriptores en Ciencias de la Salud utilizados en este trabajo, tanto en inglés como en español, sus sinónimos y sustituyentes aceptados. En los buscadores e índices mencionados se realizaron búsquedas, tanto en inglés como en español de acuerdo al idioma nativo del buscador, de fuentes primarias (artículos originales, reportes de casos, estudios de cohorte y casos y controles) con los descriptores enlistados. Los artículos admitidos tienen un tiempo desde su publicación ideal máximo de 10 años, realizando excepciones de acuerdo al caso específico del artículo y su aporte científico a la temática en cuestión.

Para el análisis de la información, los artículos recopilados fueron almacenados en una base de datos local en la herramienta de manejo de bibliografías Mendeley. Se utilizaron los descriptores para catalogar las fuentes encontradas y se realizó una revisión del contenido de los artículos. Las fuentes que no contenían información apropiada para la elaboración de la revisión bibliográfica del tema fueron eliminadas de la base de datos local. Al finalizar se sintetizó el número de artículos, tipo de fuente y nivel de evidencia de acuerdo a la CEBM – Center for Evidence Based Medicina de la Universidad de Oxford.



# CAPÍTULO 1

## BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA

### SUMARIO

- **Etiología y Fisiopatología**
- **Factores de Riesgo**
- **Fases de calcificación y progresión de la enfermedad**

En esta sección se detallará la etiología y fisiopatología de la estenosis valvular aórtica, así como los factores de riesgo que predisponen y amplifican el proceso de fibrosis y calcificación; además, la integración de estos conocimientos en las fases de iniciación y progresión, un concepto relativamente reciente en el estudio de esta patología, también se discute en este capítulo.

La estenosis valvular aórtica se define como el proceso patológico de remodelación estructural de las valvas, con engrosamiento paulatino y evidente de sus paredes y aumento en su rigidez. Dichos cambios en su conformación resultan en una obstrucción del flujo sanguíneo anterógrado, lo cual a su vez tiene implicaciones en la hemodinámica del paciente.<sup>14,15</sup> Esta patología tiene un curso silencioso y asintomático durante un período prolongado; sin embargo, una vez el punto crítico de estenosis ha sido superado, y el ventrículo izquierdo ha sobrepasado su capacidad de adaptación, sobreviene un deterioro clínico precipitado del paciente, para lo cual el único tratamiento definitivo es el recambio valvular aórtico.<sup>16,17</sup>

En la actualidad, la estenosis aórtica representa la tercera enfermedad cardiovascular con mayor incidencia, solamente detrás de enfermedad coronaria aguda e hipertensión arterial, siendo a su vez el reemplazo valvular aórtico el segundo procedimiento cardiorádico más frecuentemente realizado a nivel mundial.<sup>16,18</sup> Además, se trata de la primera valvulopatía adquirida en países que han detallado su frecuencia, variando desde un 2% de la población mayor de 65 años hasta alcanzar un 10% en pacientes mayores a 80 años.<sup>15,17</sup> Un estudio longitudinal realizado en Noruega, en cuyo desarrollo se realizaron ecocardiogramas en 3 ocasiones diferentes a la misma población, evidenció un aumento de la prevalencia de acuerdo a la edad en los 3 eventos aislados. De acuerdo a la edad, al final del estudio se encontró una prevalencia de 0.2% en pacientes de 50–59 años; 1.3% en 60–69 años; 2.4% en 70-79 años y

11.1% en 80-89 años.<sup>19</sup>

En otro estudio, cuyo objetivo principal fue comparar riesgos y eventos cardiovasculares en pacientes de acuerdo a su etnia, se demostró que, de acuerdo con la población estudiada, el riesgo relativo de calcificación de la válvula aórtica en personas de origen hispano en comparación a caucásicos es de 0.88; para afroamericanos dicho riesgo es de 0.66 y 0.49 en pacientes asiáticos. Aunque otros autores han reportado mayores incidencias observadas de estenosis aórtica en hombres, en la población estudiada específicamente se demostró una asociación positiva para la presencia de estenosis valvular aórtica en hombres; específicamente en hispanos, el riesgo relativo de dicha patología fue de 2.59 en comparación a mujeres.<sup>20</sup> Existen escasos datos de la prevalencia y epidemiología de la estenosis aórtica en poblaciones latinoamericanas.

Anteriormente se consideraba que la estenosis aórtica se trataba de una transformación degenerativa pasiva, encontrándose principalmente en poblaciones de edad avanzada. Sin embargo, el hallazgo de esta patología valvular en pacientes cada vez más jóvenes, y la investigación de procesos fisiopatológicos detallados, han permitido definir a la estenosis aórtica como una sucesión de eventos inducidos por estrés mecánico, inflamación y daño endotelial, similar al curso natural de la aterosclerosis.<sup>17,21</sup>

## 1.1 Etiología y Fisiopatología

El concepto de estenosis aórtica como un proceso degenerativo ha cambiado con el estudio de esta patología, actualmente describiéndose como una secuencia de eventos celulares activos y regulados. No existe una correlación fuerte entre el aumento de la edad y la severidad de estenosis aórtica, lo cual indica que el curso natural de la enfermedad no es inevitable e involucra otros factores.<sup>22</sup> Aunque existen paralelismos entre la fisiopatología de la estenosis valvular calcificante y la aterosclerosis, tales como el depósito de lípidos, calcio, remodelación tisular e inflamación activa, existen importantes diferencias que deben resaltarse, especialmente por la implicación terapéutica.<sup>23,24</sup>

### 1.1.1 Etiología y factores de riesgo

Las válvulas cardíacas están sometidas a fuerzas mecánicas constantes, tanto por el paso de la sangre (flujo), los gradientes de presión, acciones mecánicas del miocardio que a su vez provocan el movimiento de las valvas durante el ciclo cardíaco.<sup>14</sup> La existencia de dichas fuerzas mecánicas no explica del todo la progresión de la enfermedad, puesto que no todos los

pacientes desarrollan invariablemente esta patología como un proceso degenerativo normal.

La comparación de factores de riesgo para aterosclerosis con estenosis valvular aórtica existe desde algunas décadas atrás. Varios autores han buscado asociación entre factores de riesgo conocidos para enfermedad cardiovascular y su impacto en el proceso de calcificación valvular.<sup>19,20,25</sup> Estos estudios poblacionales se han repetido en múltiples ocasiones; sin embargo, a la fecha no se ha desarrollado un estudio específicamente para población hispanoamericana.

#### 1.1.1.1 Sexo masculino

En múltiples ocasiones se ha determinado la asociación entre sexo masculino y el desarrollo de estenosis aórtica y su progresión acelerada, incluso en diferentes grupos poblacionales.<sup>20,21,26,27</sup> De acuerdo con varios autores, la estenosis valvular en mujeres responde a un proceso mixto de fibrosis y calcificación, mientras que en hombres la estenosis valvular es predominantemente calcificante. Así, en comparaciones medidas por tomografía computarizada, que evaluaron la cantidad de calcio acumulada y el grado de severidad de la estenosis, las mujeres tienen una menor cantidad de calcio con la misma repercusión hemodinámica y grado de severidad de obstrucción valvular que los hombres.<sup>21,28</sup>

Otra importante diferencia entre ambos sexos es la adaptación ventricular en respuesta a la obstrucción del flujo anterógrado. Múltiples estudios realizados han evaluado la remodelación ventricular por sexo; de estos, los hombres han demostrado tener una respuesta más exagerada en cuanto a hipertrofia del miocardio y dilatación concéntrica de la cavidad ventricular ante un aumento en la poscarga (p. ej. estenosis valvular, hipertensión sistémica).<sup>29,30</sup> Sin embargo, al evaluar la relación entre masa y volumen del ventrículo izquierdo, las mujeres evidenciaron una tendencia mayor a hipertrofia con menor dilatación.<sup>16,30</sup> Los mecanismos fisiopatológicos de esta diferencia de la composición valvular afectada entre ambos sexos no se han esclarecido. Algunos estudios han sugerido que la testosterona juega un rol en las vías de calcificación a través de receptores androgénicos; estos estudios realizados *in vitro* evidenciaron algún grado de influencia en la presencia de dichos receptores con el desarrollo de calcificación intravascular en cultivos celulares de roedores.<sup>16,31</sup> Además, el análisis inmunohistoquímico de tejido vascular y valvular humano demostró la presencia de los receptores mencionados en áreas de calcificación en el tejido.<sup>31</sup> Sin embargo, existe evidencia que sugiere que la testosterona tiene un papel en la expresión génica de inhibidores de crecimiento en células vasculares, lo cual se relaciona a un efecto de regulación negativa en la calcificación de dichas células.<sup>16</sup>

De manera análoga se ha planteado la influencia de los estrógenos como factor protector. En algunos estudios se ha descrito que, en situaciones en que se ha practicado ooforectomía bilateral o mujeres que han entrado en la menopausia, se observa un deterioro cardiovascular marcado.<sup>21,32</sup> Existe un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares en pacientes que reciben terapia de reemplazo hormonal postmenopausia (THM).<sup>33</sup> Sin embargo, la presencia de hormonas en cantidades supra fisiológicas, tanto testosterona como estrógenos, tiene efectos deletéreos al activar respuestas celulares, como las vías Wnt/ $\beta$  catenina, que promueven la osteogénesis y fibrosis vascular.<sup>21</sup> Por ello, el uso de THM como prevención cardiovascular primaria no es recomendado, si bien las pacientes que lo utilizan para síntomas relacionados con la menopausia tienen una disminución del riesgo.<sup>33</sup>

#### 1.1.1.2 Mecánica del flujo sanguíneo y válvula aórtica bicúspide

Uno de los factores ineludibles en la fisiopatología de la estenosis aórtica es la lesión endotelial. Dado a que el ventrículo izquierdo debe vencer la presión sistémica (poscarga) para iniciar el vaciado ventricular, la válvula aórtica se encuentra sometida a dicha presión constantemente. Otro factor de estrés sobre el tejido valvular es el flujo sanguíneo a través del orificio aórtico hacia la aorta ascendente. Fisiológicamente, el movimiento de la sangre tiene un comportamiento helicoidal debido a la morfología ventricular y aórtica.<sup>34</sup> Para permitir la irrigación coronaria a través de los orificios de las arterias coronarias derecha e izquierda, localizados en los senos aórticos o de Valsalva, el flujo sanguíneo helicoidal retrógrado, el cual es fisiológico, facilita el cierre de las valvas al inicio de la diástole y disminuye el estrés mecánico sobre las paredes valvulares.<sup>35</sup>

La morfología normal de la raíz de la aorta, que incluye las valvas, los senos aórticos, la unión sinotubular y la arteria ascendente proximal, permite una fisiología hemodinámica normal en estos puntos de estrés mecánico.<sup>35</sup> Cualquier trastorno en este flujo puede llegar a ejercer mayores fuerzas de tensión en sitios de menor resistencia tisular, lo cual induce lesiones endoteliales que inician el proceso activo de remodelación valvular.<sup>28,35</sup> Los trastornos asociados a cambios hemodinámicos a nivel de la raíz aórtica se deben esencialmente a malformaciones de dicha estructura anatómica.<sup>35</sup> De estas, la anomalía congénita cardiovascular más común es la válvula aórtica bivalva. Se estima que este defecto se encuentra con una frecuencia desde 0.5 hasta 2% de la población, y es más frecuente en hombres.<sup>16,36,37</sup> El mecanismo embriológico por el cual se produce aún no se ha esclarecido; múltiples vías de señalización tienen efecto durante la formación de las valvas de las válvulas semilunares. La BAV se ha encontrado en asociación con otros síndromes y malformaciones, aunque tampoco es infrecuente encontrarla

de forma aislada; sin embargo, al menos el 10% tiene algún familiar en primer grado de consanguinidad con esta patología, por lo que se presume un componente hereditario.<sup>36</sup>

Al evaluar la asociación entre malformaciones de la raíz aórtica y la estenosis de la válvula, un estudio demostró que, luego de ajustar para otras variables como edad, sexo y grado de estenosis, los pacientes con alteraciones morfológicas de las estructuras mencionadas evidencian mayor turbulencia en el flujo en su paso por el orificio aórtico.<sup>35</sup> Los pacientes con válvula aórtica bicúspide desarrollan inevitablemente algún grado de estenosis calcificante, y debido a la biomecánica valvular alterada, presentan sintomatología más temprano que pacientes con válvulas anatómicamente normales, requiriendo intervención tempranamente.<sup>28</sup>

En un modelo de simulación computarizada del flujo sanguíneo guiada por resonancia magnética se realizó una comparación entre un grupo control sin anomalías valvulares y un grupo con pacientes con estenosis valvular aórtica y válvulas bicúspides. Se evaluó la velocidad de la sangre a través del orificio aórtico, la tensión cortante sobre la pared vascular y valvas, distribución del flujo en el lumen aórtico y turbulencia. En estos modelos, la simulación de una válvula sana tiene una tendencia a una velocidad de la sangre con una distribución homogénea a través de la apertura valvular, con la mayor tensión de corte soportada en las lúnulas de las valvas. Las válvulas bicúspides simuladas, sin embargo, evidenciaron un flujo irregular a través del orificio valvular, con una mayor fuerza ejercida en las paredes de las valvas y una distribución asimétrica, aumentando la turbulencia de la sangre en su paso por la válvula y la aorta ascendente. (ver figura 1)<sup>34</sup>

Múltiples estudios han demostrado en modelos celulares *in vitro* que, al someter al tejido valvular a estrés mecánico repetido, tal como el evidenciado en flujos patológicos en BAV, existe una activación de cascadas de señalización celular que promueven la osteogénesis, calcificación y fibrosis de las válvulas.<sup>38-41</sup> Estos factores hemodinámicos alterados son los que predisponen a una iniciación y progresión de la estenosis valvular, los cuales perpetúan un ciclo de retroalimentación positiva con la obstrucción gradual del flujo causada por la propia calcificación del tejido valvular.<sup>28,35</sup>

#### 1.1.1.3 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es una patología cardiovascular importante y a la vez un factor de riesgo para el desarrollo de otras patologías. En múltiples estudios se ha establecido que la prevalencia de hipertensión en pacientes con estenosis aórtica varía desde un 30 a un

60%; de manera inversa, en pacientes con diagnóstico de hipertensión, los pacientes con estenosis aórtica representan de un 2 a 4%.<sup>42</sup> Estos datos denotan la importancia de la hipertensión arterial en la evaluación del paciente con valvulopatía.

Los mecanismos de interrelación entre ambas patologías no están claros. Si bien puede asumirse que la hipertensión tiene un efecto pernicioso en la válvula aórtica estenosada y el grado de severidad de la valvulopatía, algunos autores han observado que no existe una correlación directa en esto a pesar de los datos epidemiológicos que asocian ambas enfermedades.<sup>42,43</sup> De acuerdo a lo reportado por varios autores, la hipertensión ha demostrado no tener un efecto directo en las mediciones de severidad de la estenosis aórtica directamente, especialmente el gradiente de presión transvalvular.<sup>43</sup> Aunque los estudios mencionan que existen cambios en el área valvular efectiva con hipertensión al momento de la medición, estas variaciones no fueron consistentes de un paciente a otro, por lo que no tienen una implicación hemodinámica lineal.<sup>43,44</sup>

Una observación importante que se ha hecho es la posibilidad del enmascaramiento de la severidad de la estenosis aórtica en pacientes hipertensos. Dado a los cambios en las mediciones anteriores, esto implicaría que un paciente con un mayor grado de estenosis basalmente sería interpretado con un menor grado de severidad al momento de realizar mediciones ecocardiográficas si estas se hacen en un estado de hipertensión. Por ello, es importante realizar la evaluación de estos pacientes con niveles de tensión arterial lo más cercanas a un estado normotenso posibles.<sup>43</sup>

La hipertensión tiene implicaciones biomecánicas, aumentando la turbulencia del flujo sanguíneo. Además, la hipertensión aplica fuerzas de tensión superiores a las toleradas por una válvula aórtica en un paciente normotenso.<sup>42</sup> Si bien esto puede ser un factor de iniciación, la hipertensión no influye en la velocidad de progresión de la estenosis aórtica en los pacientes.<sup>43,44</sup> Sin embargo, en pacientes hipertensos las implicaciones parecen ser en el remodelado del ventrículo izquierdo, encontrándose una mayor masa ventricular hipertrófica y grosor de la pared miocárdica, con un consiguiente decremento en su función.<sup>44</sup>

Aunque no existe una relación directa entre la hipertensión y la severidad de la estenosis o su progresión, esto no implica que no deba existir un control de la tensión arterial riguroso en estos pacientes.<sup>43</sup> La hipertensión por sí sola es un factor de riesgo cardiovascular importante, y esta lleva a un incremento en la mortalidad en los pacientes en general, por lo que no debe

pasarse por alto en el manejo de la patología valvular. En comparación con pacientes normotensos con estenosis aórtica, aquellos con diagnóstico de HTA concomitante tienen un aumento en mortalidad cardiovascular (de 2.2 a 4.9%) y por cualquier causa (de 4.7 a 9.7%) según se reportó en un estudio. Además, también se observó que la incidencia de síndromes coronarios agudos en los pacientes hipertensos tuvo un aumento significativo.<sup>44</sup>

#### 1.1.1.4 Diabetes y síndrome metabólico

La diabetes mellitus (DM) está establecida como un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis. Dos procesos específicos relacionados a esta patología han demostrado tener algún grado de asociación con la deposición de placa aterosclerótica: la resistencia a la insulina y la hiperglicemia. La primera de estas fomenta un estado proinflamatorio sistémico, y se ha asociado con enfermedad cardiovascular independientemente de la existencia de hiperglicemia.<sup>45</sup> Algunos de los estudios que han reportado asociación entre diabetes y enfermedades cardiovasculares con etiologías principalmente asociadas a aterosclerosis (enfermedad coronaria, infarto agudo al miocardio); sin embargo, dichos análisis no han hecho distinción entre el tipo de diabetes presentado por los pacientes, y no han tomado en cuenta otras patologías como enfermedades valvulares o arritmias.<sup>46</sup>

Una revisión retrospectiva realizada en expedientes de pacientes sugirió que existía asociación independiente entre diabetes mellitus y estenosis valvular aórtica no reumática, con un OR de 2.31.<sup>47</sup> En dicho estudio, sin embargo, el grupo control tenía diagnóstico de hipertensión, otro factor de riesgo para desarrollar estenosis valvular. En el estudio MESA (por sus siglas en inglés para *Multi Ethnic Study of Atherosclerosis*) de igual manera se encontró una relación entre diabetes y calcificación valvular en general en los 4 grupos étnicos estudiados.<sup>20</sup> Al hacer una distinción entre el tipo de diabetes presentada y su asociación a patologías cardíacas y valvulares, un estudio encontró que existía diferencia entre diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 como factores de riesgo para desarrollar diferentes afecciones. De estas, se encontró que únicamente la DM tipo 2 se asociaba a estenosis aórtica, con un hazard ratio (HR) de 1.34; por otra parte, no se encontró asociación entre DM tipo 1 y estenosis aórtica. Sin embargo, los autores reportaron no poder descartar que exista asociación con esta debido al tamaño de la muestra a pesar de ser un estudio poblacional.<sup>46</sup>

Uno de los hallazgos del estudio previamente mencionado, sin embargo, es el aumento del riesgo de las diferentes enfermedades cardiovasculares, incluyendo estenosis aórtica, con el

incremento del tiempo que un paciente ha padecido de diabetes tipo 2.<sup>46</sup> De esto, sin embargo, no se detalla con certeza si existía apego al tratamiento y control periódico de la patología, así como los medicamentos utilizados para ello. De esta manera, muchos de los mecanismos en los que la diabetes mellitus influye directamente en la fisiopatología de la estenosis aórtica aún no son comprendidos, por lo que se presume que los mismos procesos en que la diabetes influye en aterosclerosis funcionan para las enfermedades calcificantes valvulares.<sup>48</sup>

Dentro de los parámetros medidos en ensayos clínicos de validación de la familia de los fármacos hipoglicemiantes inhibidores de DPP-4 se encontró una posible función cardioprotectora.<sup>49</sup> En una evaluación *ex vivo* de tejido valvular de pacientes sometidos a recambio quirúrgico se encontró un aumento en la expresión génica de DPP-4 en células valvulares intersticiales. Además, análisis de inmunohistoquímica de tejido valvular evidenciaron la presencia de dichos receptores específicamente en regiones de calcificación. Estos hallazgos contrastaron con la evaluación del grupo control, con tejidos de pacientes sin estenosis, encontrándose una cantidad mínima de los receptores en cuestión.<sup>50</sup> Dentro de las observaciones de este estudio se sugiere un posible rol de los receptores de DPP-4 en la diferenciación de células vasculares intersticiales hacia células osteogénicas, así como el uso de la Sitagliptina, un hipoglicemiante oral inhibidor de DPP-4, en el tratamiento de la estenosis aórtica.<sup>50,51</sup>

La diabetes mellitus también modifica la respuesta adaptativa del ventrículo izquierdo ante el aumento del esfuerzo requerido por la obstrucción de flujo en estenosis aórtica. Los pacientes con DM tienen una evolución menos favorable en falla cardíaca congestiva (HF por sus siglas en inglés) debido a una respuesta exagerada de fibrosis y disfunción celular. Aunque esto se había confirmado en pacientes con HF por etiologías isquémicas (infarto al miocardio, síndromes coronarios agudos), se han observado los mismos efectos en pacientes con estenosis aórtica y su modificación de la función ventricular.<sup>52</sup> La diabetes mellitus concomitante no solamente tiene implicaciones en la progresión acelerada de la enfermedad, presentando sintomatología más tempranamente que en pacientes sin diabetes, sino también en el pronóstico y recuperación.<sup>52</sup> Aunque se ha descrito que los pacientes tienen una regresión de los cambios adaptativos del miocardio luego de un reemplazo valvular casi a niveles normales en algunos casos, los pacientes con DM y Síndrome Metabólico no demuestran esta misma capacidad de remodelado inverso, por lo que la recuperación de la función ventricular es menor.<sup>53</sup>

#### 1.1.1.5 Anomalías del metabolismo del calcio y fósforo (enfermedad renal crónica e hiperuricemia)

Dada su relación con el metabolismo y excreción de algunos minerales y desechos de otros procesos metabólicos, así como la participación en la regulación de la tensión arterial y la función cardiovascular a través del sistema renina – angiotensina – aldosterona, la enfermedad renal crónica (CKD por sus siglas en inglés, *chronic kidney disease*) se considera un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.<sup>54</sup> Se ha observado que la progresión de la estenosis aórtica en pacientes con CKD es más acelerada, desarrollando síntomas tempranamente. Además, el riesgo de reestenosis en una prótesis valvular en estos pacientes se ve incrementado considerablemente.<sup>55</sup> Aunque la progresión de la enfermedad renal crónica aumenta el riesgo de estenosis valvular, un estudio demostró que aún los pacientes con CKD no dependientes de hemodiálisis (KDIGO <5) también tienen un riesgo aumentado de estenosis calcificante.<sup>54</sup>

El riesgo aumentado de estenosis aórtica en pacientes con CKD y su progresión acelerada corresponde a una exacerbación de los factores fisiopatológicos de la calcificación propia de la enfermedad valvular. Como ya fue descrito, un flujo turbulento a través de la válvula aórtica perpetúa un ciclo de lesión endotelial que, junto al resto de estímulos, terminan por empeorar el grado de calcificación y estenosis. De esta manera, en pacientes dependientes de terapia de reemplazo renal es frecuente encontrar sobrecarga hídrica, lo cual a su vez aumenta el gasto cardíaco y el esfuerzo ventricular, perjudicando cualquier lesión valvular preexistente.<sup>55</sup> Además, dichos pacientes tienden a presentar anemia, lo cual disminuye la viscosidad de la sangre y predispone a flujos turbulentos patológicos alrededor de la válvula, agregándose a lo mencionado anteriormente.<sup>55,56</sup>

La elevada producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en CKD es característica debido a la acumulación de un desecho metabólico que compite con el óxido nítrico y sus receptores, por lo que este último se acumula. Dichas ROS son responsables de la diferenciación de miofibroblastos en células similares a osteoblastos en el tejido valvular.<sup>55</sup> La presencia de lipoproteína A (Lp[a]) es un factor importante para la progresión de la estenosis valvular. En pacientes bajo terapia de reemplazo renal, los niveles de Lp[a] son más elevados.<sup>55</sup> Además de la inflamación local que esto es capaz de producir a nivel del tejido valvular, fomentando su deposición y posterior calcificación, la enfermedad renal crónica se caracteriza por un estado proinflamatorio sistémico.<sup>54,55</sup> Dicho estado proinflamatorio es inducido por la presencia de hiperuricemia; la acumulación de ácido úrico por su limitada excreción promueve la producción

de interleucina 6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) y factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF -  $\kappa\beta$ ).<sup>55</sup> La hiperuricemia en ausencia de enfermedad renal, es decir en pacientes diagnosticados con artritis gotosa, también demostró tener una asociación con la estenosis valvular, con un OR de 2.08.<sup>57</sup>

La enfermedad renal crónica, especialmente en sus fases avanzadas, se asocia a anomalías del metabolismo del calcio, fósforo y vitamina D. Esto induce un hiperparatiroidismo compensatorio debido a la hipocalcemia e hiperfosfatemia; la hormona paratiroidea fisiológicamente aumenta la excreción tubular de fósforo. Sin embargo, al existir una disminución en la función renal, y con el aumento de la biodisponibilidad del calcio como consecuencia de la movilización ósea de este, sobreviene una “calcificación paradójica”, en la cual se observa dicha desmineralización ósea paralela a calcificación ectópica en tejidos blandos.<sup>55</sup> Sin embargo, estudios respecto a los mecanismos exactos por los cuales esto ocurre no se han realizado.

#### 1.1.1.6 Otros factores de riesgo

Un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares es el tabaquismo. Al igual que en aterosclerosis, el consumo habitual de cigarrillos y tabaco suponen un riesgo cardiometabólico, cuyos efectos proinflamatorios aumentan la incidencia y severidad de calcificación.<sup>58</sup> La evidencia directa del efecto del tabaquismo en la estenosis aórtica es limitada, puesto que se trata de un factor de riesgo ya establecido e indiscutible.

Un estudio poblacional evaluó el efecto del tabaquismo, el tiempo de uso y el cese de este hábito en la modificación del riesgo y severidad de estenosis aórtica. De estos, los autores observaron un riesgo dependiente de la dosis respecto a la severidad de la estenosis. Sin embargo, en pacientes previamente fumadores que habían cesado el hábito se observó una regresión del riesgo comparable a pacientes que nunca habían fumado.<sup>59</sup> Por ello, la recomendación de abandonar el consumo de tabaco en pacientes en riesgo de EA o con diagnóstico ya establecido es congruente con la evidencia.<sup>60</sup>

Otro factor de riesgo cardiometabólico es el índice de masa corporal (IMC) y la obesidad. Aunque su rol en la fisiopatología de otras enfermedades cardiovasculares se ha comprobado, la evidencia asociando a la obesidad con estenosis aórtica ha sido contradictoria en diferentes estudios.<sup>61,62</sup> De acuerdo con lo encontrado, se observó que pacientes con sobrepeso tenían un menor riesgo de complicaciones isquémicas y estenosis aórtica. Esto, sin embargo, resulta paradójico de acuerdo a los conocimientos fisiopatológicos de estas enfermedades.<sup>62</sup>

Un estudio que evaluó directamente los efectos del IMC en prevalencia, pronóstico y mortalidad en pacientes con estenosis aórtica demostró que los pacientes con sobrepeso y obesidad no parecen tener una progresión acelerada de la enfermedad en comparación a pacientes con peso normal. Sin embargo, la mortalidad por complicaciones por falla cardíaca y otros eventos cardiovasculares durante su estancia hospitalaria sigue siendo mayor en pacientes con obesidad.<sup>63</sup> De esta manera, aunque no es necesario tener un control aún más apegado en pacientes con sobrepeso y estenosis aórtica, esto no implica que la modificación de los estilos de vida como medida preventiva deban ser menos estrictos.<sup>62,63</sup>

Como se mencionó al inicio de la sección, otros factores como la edad y origen étnico tienen influencia en el riesgo de padecer estenosis aórtica. Si bien no existe una correlación lineal entre la edad y el grado de severidad de EA, sí se espera un aumento de la incidencia con la edad, y en quienes lo presentan, un aumento del grado de severidad.<sup>15,17,19</sup> Las poblaciones caucásicas son las más propensas a padecer EA, seguida de los afroamericanos e hispanoamericanos secuencialmente.<sup>20</sup>

## 1.2 Fases de calcificación y progresión de la enfermedad

La evidencia ha demostrado que la estenosis valvular aórtica calcificante es un proceso celular activo, regulado y cíclico. Una vez se dan las condiciones fisiopatológicas para que esta secuencia de eventos nocivos ocurra, persiste una constante retroalimentación positiva de la lesión valvular, llegando al punto crítico de la estenosis para presentar síntomas. Existen 4 procesos esenciales en la fisiopatología de la estenosis aórtica: daño endotelial, inflamación, remodelación de la matriz extracelular o fibrosis y macrocalcificación.<sup>28,64</sup> Aunque parece tener fundamentos similares a los eventos en aterosclerosis, las terapias farmacológicas comprobadas para el tratamiento de dicha patología, como el uso de estatinas, han demostrado no tener efecto en el ritmo de progresión y grado de severidad de la estenosis.<sup>23,28,64-66</sup> Por ello, al comprender los mecanismos celulares específicos de la estenosis aórtica se establecen nuevos posibles blancos terapéuticos.<sup>28,51</sup>

Aunque estos eventos son continuos y suponen un ciclo de retroalimentación positiva, se reconoce que la fisiopatología de la estenosis aórtica puede dividirse en 2 diferentes etapas o fases: una fase inicial o inflamatoria, la cual comprende eventos de lesión endotelial e inflamación; y una fase de progresión o calcificación, en la cual las células ya diferenciadas estimulan la mineralización y calcificación de las válvulas.<sup>28,67</sup>

### 1.2.1 Fase de iniciación

Las válvulas semilunares se componen de 3 cúspides o valvas; histológicamente estas presentan 3 diferentes estratos: lámina fibrosa, lámina esponjosa y lámina ventricular. Cada una de ellas tiene una matriz extracelular diferente, aunque todas tienen células intersticiales valvulares (VICs por sus siglas en inglés). Tanto en las caras ventriculares como vasculares de las cúspides existe un recubrimiento de células endoteliales (VECs), las cuales son continuas con el endocardio y la íntima vascular respectivamente.<sup>24</sup> La población celular valvular juega un papel activo e importante en la iniciación y progresión de la estenosis calcificante.

De una manera análoga a la aterosclerosis, la fase de iniciación de la estenosis aórtica se caracteriza por inflamación local, ocasionada casi con toda certeza por un estrés biomecánico que genere una lesión endotelial.<sup>28</sup> Sin embargo, cualquier estímulo que propicie el reclutamiento y quimiotaxis de células inflamatorias hacia el tejido valvular es capaz de desencadenar la deposición de lípidos en el tejido. Algunos estudios han sugerido que algunas bacterias y virus son capaces de inducir dicha inflamación, aumentando la expresión de receptores de membrana (TLR o Toll Like Receptors) que fomentan la calcificación.<sup>24,68</sup>

Como se discutió con anterioridad, el estrés biomecánico proviene de cualquier anomalía anatómica o fisiológica que modifique la dinámica de la sangre a través de la raíz aórtica. La etiología más común de estenosis valvular aórtica es la válvula aórtica bicúspide. En dichos pacientes, el incremento en el estrés biomecánico que se genera en cada una de las dos lúnulas (en vez de tres cúspides normales) lesiona temprana y repetidamente el tejido vascular.<sup>67</sup> En otras anomalías, como el borramiento de la unión sinotubular, el flujo turbulento anómalo alrededor de las cúspides propicia esta lesión endotelial.<sup>35</sup>

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteína A (Lp[a]) son otro componente importante de la fase de iniciación; al momento de existir lesiones endoteliales, dichas partículas lipídicas se acumulan en la lámina fibrosa.<sup>28</sup> Tanto el colesterol LDL como Lp[a] son factores de riesgo directos para desarrollar estenosis valvular aórtica.<sup>58,69</sup> Sin embargo, de estos, Lp[a] parece tener la correlación más fuerte con esta patología; se ha observado que pacientes con una concentración mayor de Lp[a] (>90mg/dL) tienen un riesgo 3 veces mayor de presentar estenosis aórtica.<sup>23</sup> Esta lipoproteína transporta fosfolípidos oxidados (OxPL), los cuales pueden ser convertidos enzimáticamente *in situ* a lisofosfatidil colina, un tipo de fosfolípido que fomenta la inflamación y calcificación.<sup>69</sup> La presencia de esta lipoproteína, y los fosfolípidos que transporta, tienen efectos directos sobre las VICs, fomentando estas a su vez la mineralización.<sup>64</sup>

Los lípidos depositados en el tejido valvular dañado sufren procesos de oxidación enzimática similares a los observados en aterosclerosis. Los fosfolípidos oxidados y los productos de las reacciones de oxidación inducen en las células valvulares endoteliales la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) y VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular). Además, las células intersticiales liberan quimiocinas como CCR2, ZCCR5, ZCX3CR1; estas moléculas de señalización celular atraen a monocitos y linfocitos T circulantes al sitio de lesión endotelial.<sup>45,70</sup>

En el tejido valvular, los monocitos sufren una diferenciación a macrófagos del fenotipo M1. Estos liberan diversas citocinas quimioatrayentes y proinflamatorias, tales como interleucinas 6 y 8 (IL-6 y IL-8), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), e inhiben el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1).<sup>64,67,70</sup> El IGF-1 tiene especial importancia en la posible terapéutica de la estenosis aórtica. La enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), una enzima soluble circulante, es capaz de utilizar a IGF-1 como sustrato. Esta enzima aumenta su expresión a través de la señalización NF -  $\kappa\beta$  en el tejido valvular. Al inhibir las acciones de IGF-1, el cual tiene efectos antiosteogénicos y regula negativamente de la diferenciación de las VICs, la DPP-4 promueve la calcificación del tejido valvular.<sup>50</sup>

Todas estas citocinas han demostrado tener efectos en la diferenciación de las VICs hacia células osteoblásticas. Además, el TNF- $\alpha$  activa las vías de señalización del factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF -  $\kappa\beta$ ) o RANK, el cual induce a su vez la expresión de proteína morfogénica ósea (BMP-2 por sus siglas en inglés). Aunque estos receptores activan a las células osteoclasticas en la matriz ósea y promueven la resorción ósea, en sitios de calcificación ectópica, como en las válvulas cardíacas, fomentan la mineralización y la transformación de VICs en células osteogénicas.<sup>67</sup>

Los macrófagos, al activarse en el tejido valvular, también producen varias metaloproteinasas de matriz (MMP 2 y 9). Estas enzimas inducen cambios en la composición de la matriz extracelular, degradando el colágeno y la elastina de las diferentes láminas valvulares.<sup>70</sup> Los receptores TLR, que se ven activados en presencia de OxLDL (LDL oxidado), promueven la inflamación y liberación de MMP.<sup>70</sup> Los receptores TLR 2/4 inhiben la liberación de IL-37; esta interleucina antiinflamatoria usualmente regula algunas vías celulares, especialmente NF -  $\kappa\beta$ , mencionada previamente. Al no regular esta vía de señalización, los efectos de esta cascada de señalización celular sobre las VICs y su diferenciación no se ven modulados.<sup>70</sup>

### 1.2.2 Fase de progresión

La fase de progresión se caracteriza por la calcificación y fibrosis del tejido valvular. Un evento esencial para ello es la diferenciación de la población celular. Las células valvulares intersticiales se encuentran en un estado quiescente en el tejido valvular. Su función es primordialmente la regulación de la matriz extracelular; estas células se participan activamente en la embriogénesis valvular, y una vez este proceso ha concluido entran en un estado de reposo.<sup>64,71</sup> Cuando existen estímulos patológicos, estas células se activan para regular la reparación del tejido valvular. Sin embargo, cuando existe una sobre activación por estímulos patológicos, la actividad de esta población celular se convierte en un elemento nocivo.<sup>71</sup>

Las citocinas proinflamatorias y vías de señalización celular ya descritas promueven la diferenciación de VICs en miofibroblastos o preosteoblastos. Los primeros sintetizan colágeno, con lo que inicia un remodelado de la matriz extracelular (MEC); estas células también liberan metaloproteinasas junto a los macrófagos activados, lo cual genera una MEC desorganizada, predominantemente fibrosa.<sup>24,28</sup> Los miofibroblastos, sin embargo, sufren procesos apoptóticos dentro de la MEC al reunirse en nódulos, lo cual a su vez fomenta la calcificación.<sup>24,28</sup> Por otro lado, los preosteoblastos tienden a la deposición de matriz ósea y son capaces de diferenciarse en osteoblastos en el tejido valvular.<sup>24</sup>

La mineralización llevada a cabo por estas células diferenciadas es similar a la observada fisiológicamente en el hueso. Estos osteoblastos tienen expresión de genes y moléculas asociadas a osteoblastos normales en tejido óseo, como fosfatasa alcalina, osteopontina, osteocalcina y proteínas morfogénicas óseas.<sup>24,64</sup> Estas células proceden a depositar y organizar cristales de hidroxapatita de calcio en el andamiaje de colágeno secretado por los miofibroblastos y VICs. Las estructuras resultantes tienen similitud con la disposición de estos minerales en el hueso laminar.<sup>24,67</sup>

La biodisponibilidad de calcio y fósforo circulantes ha demostrado tener una asociación con los procesos de calcificación ectópica, aumentando su uso como sustrato para los procesos de mineralización valvular. Algunas proteínas circulantes como fetuina-A o proteína de matriz Gla (MGP) tienen efectos moduladores de la calcificación, formando complejos proteínicos con el calcio y fósforo disponibles.<sup>69,72,73</sup> Aunque sus niveles se ven aumentados en estenosis aórtica, estas parecen no tener un efecto fisiológico de regulación como se ha establecido. Los niveles de MGP circulante tienen una asociación inversa con la progresión de EA en pacientes jóvenes, aunque este efecto se pierde con incremento en la edad.<sup>69</sup> De igual manera, la fetuina-A parece

tener un efecto paradójico; aunque forma los complejos proteínicos con calcio y fósforo, estos se agregan en complejos aún más grandes y terminan por incrementar los niveles de calcificación valvular.<sup>72,74</sup> El rol que estos moduladores juegan en la fisiopatología de la EA aún se encuentra en discusión, además de su posible papel en la terapéutica.

Una vez el proceso de calcificación ha iniciado en el tejido valvular, mecanismos de retroalimentación positiva se instauran. Con la modificación de las cúspides valvulares, el estrés biomecánico aumenta y propicia un mayor daño endotelial. La subsiguiente inflamación resulta en mayor diferenciación de VICs en células osteogénicas a través de los mecanismos de señalización molecular ya mencionados.<sup>67</sup>

La fibrosis valvular es un proceso fisiopatológico que ha tomado relevancia con la evidencia actual. Aunque la calcificación es esencial para el desarrollo de estenosis valvular aórtica no reumática, la fibrosis juega un papel importante en la progresión de la enfermedad en mujeres y pacientes con válvulas bicúspides.<sup>21,28</sup> Un elemento que parece jugar un papel en la fibrosis valvular es la angiotensina II, cuyos niveles aumentan en pacientes con estenosis aórtica.<sup>69</sup> Las partículas de LDL transportan enzima convertidora de angiotensina; en el tejido valvular, los receptores de angiotensina II tipo 1 predominan y promueven la inflamación local y fibrosis, además estimulando la proliferación celular.<sup>28,67</sup> Dado a que estos procesos de la estenosis aórtica engloban múltiples etapas y factores moleculares y celulares, es esencial su comprensión, así como de sus implicaciones clínicas para el abordaje oportuno del paciente en la práctica. Además, los posibles blancos diagnósticos, como biomarcadores, y terapéuticos, como moduladores del metabolismo del calcio o lipoproteínas, se basan en dichos conceptos.



## **CAPÍTULO 2**

# **DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA**

### **SUMARIO**

- Presentación clínica y evolución natural de la enfermedad
- Diagnóstico
- Estudios de imagen y mediciones hemodinámicas
- Etapas de la Estenosis Aórtica

En este capítulo se abordará el diagnóstico del paciente con estenosis valvular y las diferentes modalidades de imagen empleadas en la actualidad, además de la clasificación clínica de la estenosis valvular aórtica como base para la toma de decisión del tratamiento que beneficiará al paciente y el momento oportuno de intervención.

La estenosis valvular aórtica representa un reto para el clínico; el desarrollo de la enfermedad presenta un período silente en el cual el paciente no presenta sintomatología. Para este momento, únicamente un examen físico detallado dará indicios al facultativo de una patología valvular subyacente.<sup>75</sup> Una vez se ha sobrepasado el punto crítico de estenosis valvular y adaptación ventricular concomitantes, el paciente inicia con la presentación de un conjunto de síntomas que demarcan un deterioro clínico precipitado y, sin la intervención apropiada, fatal.<sup>76</sup> La importancia del diagnóstico oportuno radica en un elemento importante: la respuesta de adaptación del miocardio, así como las características hemodinámicas valvulares (gradiente de presión, área valvular aórtica) que llevan al paciente a presentar síntomas son diferentes en cada caso.<sup>77</sup> Además, la consideración de otras posibles patologías concomitantes como síndromes coronarios, falla cardíaca congestiva, anomalías anatómicas valvulares o de la raíz aórtica son importantes para el pronóstico y la toma de decisión del momento oportuno para el reemplazo valvular.

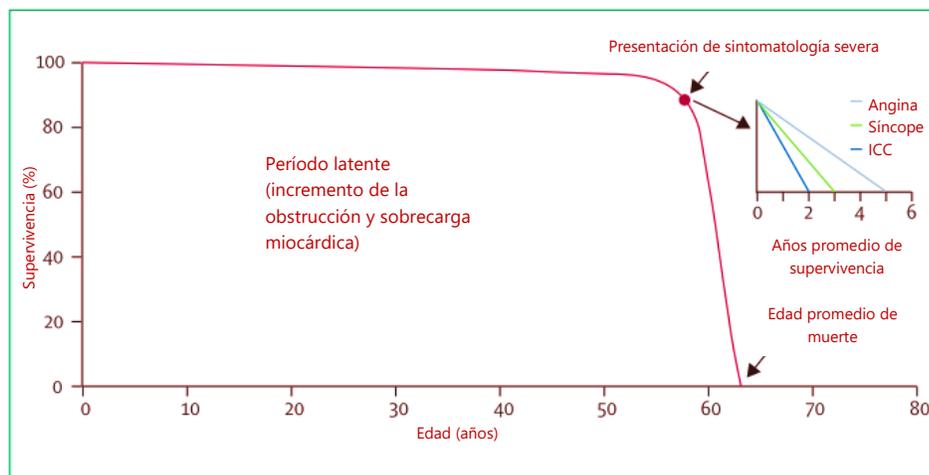
### **2.1 Presentación clínica y evolución natural de la enfermedad**

De acuerdo con lo propuesto con Ross y Braunwald, el pronóstico de la estenosis aórtica no depende únicamente de la severidad hemodinámica de la enfermedad, sino del momento preciso en que inicia la presentación de síntomas. Dado el proceso fisiopatológico de la estenosis aórtica, los síntomas se relacionan muy cercanamente con el incremento en la demanda de

esfuerzo del miocardio para mantener una hemodinámica cercana a lo normal; la progresión se modela entorno a la mala adaptación ventricular, desarrollando síntomas de falla cardíaca congestiva.<sup>78</sup> Comúnmente, los pacientes refieren algún grado de disnea de esfuerzo, aunque esto puede acompañarse de síncope y dolor precordial.<sup>79</sup>

La esperanza de vida reportada en un estudio en Alemania fue de 23 meses en promedio para pacientes asintomáticos, mientras que para pacientes con síntomas de estenosis aórtica esto se redujo a 11 meses en promedio.<sup>80</sup> Se ha reportado una mortalidad hasta de 2% por mes en pacientes sintomáticos.<sup>81</sup> En varios estudios poblacionales se ha encontrado que, una vez el paciente desarrolla un cuadro clínico de falla cardíaca (disnea de esfuerzo, empeoramiento de la clase funcional NYHA – *New York Heart Association*) en respuesta a la estenosis, la esperanza de vida se ve reducida significativamente.<sup>80,82</sup> Esto se ilustra especialmente bien en una figura elaborada por los dos autores mencionados, cuyo análisis post mortem de datos de un grupo de pacientes ejemplifica la reducción de la esperanza de vida de acuerdo al síntoma presentado, siendo menor en pacientes que presentan falla cardíaca.<sup>79,82</sup> (ver figura 1).

**Figura 2.1**  
Supervivencia en Estenosis Aórtica Severa y Progresión de la Sintomatología



Fuente: (Reproducida con autorización de la editorial) Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* [En línea]. 2009;373(9667):956–66. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60211-7)

### 2.1.1 Angina

La angina, descrita como dolor precordial o torácico en la presencia de un proceso isquémico, es un síntoma frecuente en estenosis aórtica. Un desbalance entre demanda incrementada o aporte disminuido de oxígeno induce o exacerba dicho proceso isquémico en el miocardio, presentándose dolor o molestia en la región preesternal. Aunque la etiología frecuente

de la angina es la aterosclerosis o vasoconstricción coronaria, esta también se presenta en patologías no obstructivas del flujo sanguíneo, pero que alteran la demanda o reserva de flujo coronario, como sucede en la estenosis aórtica.<sup>2</sup> Alrededor de un 30 – 40% de los pacientes llega a presentar angina en ausencia de lesiones coronarias importantes.<sup>82</sup>

La demanda de oxígeno en el miocardio se define como una relación entre la frecuencia cardíaca y el estrés parietal sistólico, es decir, la fuerza ejercida contra las células miocárdicas. Este último se determina por la fórmula o ley de LaPlace, la cual considera el radio de la cavidad ventricular, el grosor de la pared y la presión sistólica ( $\sigma = P \times r / 2h$ ; P = presión en ventrículo izquierdo, r = radio de cavidad, h = grosor de la pared).<sup>82</sup> Aunque la tensión parietal no es directamente cuantificable, la relación entre cada uno de sus determinantes ayuda a comprender los cambios fisiopatológicos en determinada condición.<sup>83</sup>

En estenosis aórtica, la presión en el ventrículo izquierdo aumenta; para compensar lo anterior, el ventrículo sufre hipertrofia o remodelación, lo que equilibra nuevamente la relación y contrarresta el incremento en la demanda de oxígeno. Sin embargo, en algunos pacientes, el proceso de adaptación hipertrófica es inadecuado.<sup>82</sup> En un estudio se observó que los pacientes que presentaban angina tenían una masa ventricular menor a la de pacientes que no presentaban dicho síntoma, pero tenían un mayor estrés parietal. Dicha condición, denominada mala adaptación ventricular, hace referencia a que el incremento en la masa y el proceso de hipertrofia no consiguen contrapesar el aumento en la presión debido a la estenosis, con lo que no se equilibra la demanda de oxígeno.<sup>82,84</sup>

De acuerdo con lo descrito en el estudio anterior, los autores encontraron una correlación entre una mala adaptación ventricular y vasos coronarios más pequeños en pacientes que no presentaban angina.<sup>82,84</sup> Por ello, otro aspecto a considerar es la vasculatura coronaria y su relación con la masa ventricular. La reserva de flujo coronario se refiere a la capacidad de dichos vasos sanguíneos de incrementar su capacidad para cubrir el incremento transitorio en la demanda de oxígeno del miocardio.<sup>85</sup> En condiciones fisiológicas, esta tiene la capacidad de aumentar de 5 a 8 veces el estado basal. Sin embargo, en pacientes con hipertrofia ventricular, ocurre una reducción del flujo de hasta el 50%, con lo que es imposible suplir las necesidades con un incremento en el estrés parietal y su subsecuente aumento en la demanda de oxígeno.<sup>82,86</sup> Además, se ha observado que la angiogénesis no es proporcional al incremento en la masa ventricular, por lo que existe una desproporción en la irrigación.<sup>82</sup>

En un estudio pequeño de 6 pacientes sin lesiones coronarias se midió la reserva de flujo coronario. Al existir un aumento en la demanda de oxígeno en el miocardio se espera un incremento proporcional en el flujo coronario. Sin embargo, en pacientes con estenosis aórtica se observa una disminución paradójica; esta disminución se revierte inmediatamente después del recambio valvular aórtico.<sup>87</sup> Aunque este estudio cuenta con una muestra pequeña, los hallazgos ilustran un principio fisiopatológico importante para la comprensión de la angina en ausencia de lesiones coronarias en pacientes con estenosis aórtica.

### 2.1.2 Síncope

La pérdida transitoria de la conciencia debido a la falta de perfusión sanguínea se denomina síncope. Esto ocurre en situaciones en que el corazón no es capaz de incrementar el gasto cardíaco en proporción a un aumento en la demanda volumen.<sup>88</sup> En los pacientes con estenosis aórtica, esto ocurre con mayor frecuencia durante períodos de ejercicio. Fisiológicamente, en un paciente sin alteraciones cardiovasculares, se espera que al momento de ejercitarse exista una vasodilatación refleja, con subsiguiente aumento del gasto cardíaco; durante el ejercicio existe un aumento neto de la presión arterial en sujetos sanos.<sup>78,82</sup> Por el contrario, la estenosis crítica de la válvula no permite el aumento del gasto cardíaco más allá de cierta proporción, con lo que la presión de perfusión cerebral no es suficiente y acontece un episodio de síncope.<sup>82</sup>

En un estudio prospectivo que buscó analizar la relación de los síntomas presentados con el pronóstico postquirúrgico en caso de recambio valvular, la presencia de síncope se relacionó con una mortalidad por cualquier causa postoperatoria más alta que en pacientes que presentaron angina u otra sintomatología. Aún si la explicación previamente detallada ha sido aceptada por la comunidad clínica, el estudio plantea la asociación inversa del área valvular aórtica con síncope, lo cual fortalece el argumento de que en la estenosis se da una obstrucción crítica para el incremento del gasto cardíaco. Otro factor observado en el mismo estudio fue el tamaño de las cámaras cardíacas; de acuerdo a las mediciones realizadas, los pacientes que presentan una adaptación ventricular menor o inadecuada tienen un menor volumen sistólico, con lo que no es posible compensar el incremento en la demanda.<sup>88</sup>

Aunque se considera que el síncope es uno de los síntomas cardinales de estenosis aórtica, un estudio que buscó la asociación de otras etiologías con dicho síntoma en presencia de patología valvular aórtica encontró que solamente en 7% de los pacientes del estudio podía asegurarse que la estenosis era la causa básica del síncope. Otras afecciones como bloqueo

auriculoventricular, hipotensión ortostática, taquicardia supraventricular fueron descritas como causas de este síntoma. Sin embargo, en los pacientes a los que se les practicó recambio valvular se encontró un menor índice de recurrencia que en los que tuvieron tratamiento conservador, lo que sugiere que, aunque no es la causa primaria del síncope, tiene un efecto directo en la exacerbación de este.<sup>89</sup>

### 2.1.3 Disnea, clase funcional NYHA (New York Heart Association) y Falla Cardíaca

Ligados intrínsecamente a la fisiopatología de la estenosis aórtica, la falla cardíaca congestiva y sus síntomas asociados engloban el cuadro más nefasto para un paciente con estenosis valvular.<sup>90</sup> Como se demuestra en la figura no. 1, los síntomas de falla cardíaca de origen valvular son los que peor pronóstico traen para el paciente con EA; al presentar disnea, ortopnea o disfunción ventricular izquierda, el promedio de esperanza de vida es de 2 años a partir de la presentación, la mitad de aquellos pacientes que únicamente presentan angina.<sup>76,78</sup>

Dado a que la definición de falla cardíaca varía de acuerdo a los investigadores de diferentes estudios (tomando en cuenta sintomatología, criterios ecocardiográficos y hemodinámicos, clase funcional NYHA, etc), es difícil conocer con certeza la prevalencia de este cuadro en los pacientes con estenosis aórtica.<sup>90,91</sup> Se ha reportado que entre 25 a 35% de los pacientes pueden presentar algún síntoma de falla cardíaca.<sup>91</sup> En un estudio reciente que dio seguimiento a pacientes con estenosis aórtica que serían sometidos a recambio valvular aórtico transcatóter (TAVI), la falla cardíaca congestiva fue el síntoma más frecuente a nivel global, y el segundo síntoma aislado con mayor prevalencia. Además, la edad de presentación de falla cardíaca fue más alta que en angina o síncope, con un promedio de 84 años. Los parámetros ecocardiográficos medidos, como área valvular aórtica (AVA) y presión de la arteria pulmonar, reflejaron una afectación hemodinámica más importante en los pacientes con insuficiencia cardíaca que en otros síntomas.<sup>90</sup> Es importante considerar, sin embargo, que los pacientes considerados para TAVI pertenecen a un grupo con mayores riesgos y comorbilidades que aquellos tratados con intervención quirúrgica convencional para reemplazo valvular, por lo que los resultados reflejan únicamente al grupo de pacientes con mayores complicaciones.

El cuadro de falla cardíaca por sí solo representa un reto en el manejo del paciente, su diagnóstico y su pronóstico. En la literatura se ha reportado en múltiples ocasiones que la sintomatología presentada no depende de la severidad de la obstrucción estenótica, es decir, el grado de severidad, sino de la disfunción cardíaca consecuente.<sup>92</sup> Aunque existen dos distintas caracterizaciones hemodinámicas en los pacientes con falla cardíaca de acuerdo a la fracción

de eyección, no existen estudios que comparen específicamente la prevalencia de cada uno de estos y los mecanismos fisiopatológicos que conllevan a desarrollar una u otra en presencia de estenosis aórtica. El estudio mencionado previamente es el único que evalúa comparativamente el pronóstico en pacientes con falla cardíaca congestiva con fracción de eyección preservada (HFpEF) y fracción de eyección reducida (HFrEF); de acuerdo a los autores, no existe diferencia en la mortalidad entre ambos grupos.<sup>90</sup>

Los mecanismos por los cuales el miocardio sufre hipertrofia en estenosis aórtica ya se describieron anteriormente. La obstrucción de flujo por la creciente estenosis eleva la presión en el ventrículo izquierdo; la poscarga se ve gradualmente aumentada, con lo que el ventrículo debe realizar un trabajo mayor para vencer dicha fuerza. El músculo cardíaco consigue lo anterior a través de un proceso de hipertrofia, intentando equilibrar de esta manera el estrés parietal impuesto por el aumento en la presión. Sin embargo, la función diastólica se ve disminuida por este proceso de adaptación, con lo que acontece un aumento progresivo de la presión atrial y, con esto, se presentan los síntomas de sobrecarga como disnea, ortopnea, edema, etc.<sup>78</sup>

Cuando el proceso de adaptación es inadecuado, como se discutió con anterioridad, el músculo cardíaco hipertrófico no es capaz de contrarrestar el aumento en la presión por la obstrucción estenótica. Con este incremento en el trabajo requerido del ventrículo, la maladaptación juega un papel contraproducente; acontece así una reducción del gasto cardíaco y, con ello, se establece un círculo de retroalimentación positiva que conlleva al desarrollo de un cuadro de falla cardíaca congestiva. En estos pacientes sobreviene una disfunción sistólica importante, y el volumen remanente en las cavidades al final de la sístole junto a la presión aumentada en el ventrículo izquierdo conllevan al desarrollo de síntomas de falla cardíaca.<sup>78,82</sup>

Aún en los pacientes en los que el proceso de adaptación es adecuado y se contrarresta el incremento en el estrés parietal, la función diastólica invariablemente disminuye debido al engrosamiento del miocardio. Con la hipertrofia, la distensibilidad y relajación del músculo durante la diástole no son fisiológicos, lo cual impide un llenado rápido adecuado. El aumento de presión en las cavidades aún con una función sistólica conservada conlleva a hipertensión pulmonar debido a la disfunción diastólica, desarrollando de igual manera sintomatología de falla cardíaca.<sup>82,93</sup>

## 2.2 Diagnóstico

Debido a que la presentación de síntomas en estenosis aórtica implica un riesgo de mortalidad elevado, el diagnóstico debe hacerse tempranamente en el curso de la enfermedad. Sin embargo, dentro de esta misma paradoja, si el paciente no ha presentado síntomas sugestivos de valvulopatía aórtica u otra afección cardíaca consecuente, únicamente un examen físico detenido y una historia clínica pertinente pueden levantar sospechas para solicitar exámenes complementarios pertinentes. Existen reportes en la literatura en que los pacientes se presentan por primera vez al departamento de emergencias con necesidad de atención inmediata secundaria a la estenosis aórtica, sin conocimiento de dicha condición valvular subyacente. Sin embargo, si durante una visita preventiva a un facultativo de atención primaria se encontrase algún signo o hallazgo sugestivo de estenosis, es posible referir al paciente oportunamente y brindar seguimiento cercano.

En consecuencia con lo anterior, un estudio retrospectivo que evaluó el momento de diagnóstico de estenosis aórtica en pacientes encontró que dos de cada cinco pacientes, es decir un 40%, fue diagnosticado hasta presentar síntomas sugestivos de EA. En los pacientes asintomáticos, el hallazgo más frecuente para sospecha de estenosis fue un soplo cardíaco a la auscultación, el cual ayudó en el diagnóstico de 62% de los pacientes.<sup>94</sup> Aunque existen reportes individuales de pacientes diagnosticados por primera vez en el departamento de emergencias, pocos estudios o reportes de casos han detallado la verdadera incidencia de este grupo de pacientes. De un estudio multicéntrico que determinó la incidencia de descompensación aguda en pacientes con estenosis aórtica, 39% de ellos no conocía el diagnóstico previo a la admisión hospitalaria emergente. Estos pacientes presentaron por primera vez síntomas críticos de estenosis aórtica en la visita al departamento de emergencias que se tomó en cuenta para el análisis.<sup>95</sup>

La mortalidad global intrahospitalaria reportada en el mismo estudio fue del 16%; en los pacientes que no conocían el diagnóstico fue de 13%.<sup>95</sup> Sin embargo, es necesario considerar que los índices de hospitalización en estenosis aórtica han aumentado en los últimos años, con un incremento del 50% de acuerdo a los autores de otro estudio.<sup>96</sup> En otro análisis, la mortalidad reportada después de una la primera admisión hospitalaria fue de 12% a los 30 días y de 26% a 1 año.<sup>97</sup> Aunque estos estudios se realizaron en poblaciones diferentes, las tendencias estadísticas demuestran que existe un riesgo incrementado en la mortalidad 1 año después de la primera hospitalización; de manera análoga, lo esperado es que una proporción más alta de los pacientes hospitalizados no diagnosticados previamente tenga una tasa de mortalidad mayor

en el mismo período. Estos hallazgos resaltan la importancia de un diagnóstico oportuno para una intervención pertinente temprana.

### 2.2.1 Examen físico

De acuerdo a un ensayo comparativo entre los alcances del examen físico cardiovascular y la ecocardiografía en pacientes asintomáticos, la auscultación tuvo una especificidad del 98% y una sensibilidad de 70%, con valores predictivos positivos y negativos del 92%. De los pacientes que fueron descartados como normales por examen físico, únicamente 2 tenían una patología valvular importante; el resto de los pacientes tenían otros hallazgos leves o moderados.<sup>98</sup> Tanto la interpretación ecocardiográfica como el examen físico dependen del entrenamiento de quien interprete o realice la prueba.<sup>99,100</sup> Sin embargo, los autores del estudio comparativo mencionado sugieren que el examen físico resulta una manera eficiente de separar a los pacientes asintomáticos con hallazgos anormales que necesitan evaluación especializada de aquellos que no lo requieren.<sup>98</sup>

En los pacientes que presenten cualquier tipo de soplo sistólico debe considerarse el diagnóstico de estenosis aórtica, especialmente si se acompaña de los síntomas cardinales discutidos con anterioridad.<sup>101</sup> El soplo presente en estenosis aórtica tiene una distribución creciente-decreciente con su punto máximo al final de la sístole, de tonalidad grave y usualmente de intensidad III o mayor. Su localización es predominantemente basal, auscultándose en el segundo espacio intercostal derecho, en el foco de auscultación aórtico.<sup>25,101,102</sup> Clásicamente se ha considerado que el soplo irradia hacia las arterias carótidas debido al flujo turbulento, auscultándose en el cuello y la fosa supraesternal. En algunos pacientes es posible auscultar el soplo con una calidad más suave y aguda en el foco mitral, cerca del ápice, a lo que se conoce como fenómeno o patrón de Gallavardin.<sup>25,103</sup>

Debido a los cambios hemodinámicos, condiciones concomitantes como hipertrofia ventricular, patología valvular mixta, y la transmisión del sonido a través de la pared torácica, las características del soplo pueden variar y no es posible descartar la presencia de estenosis aórtica en ausencia de estas.<sup>25,101</sup> Un estudio que identificó los patrones de auscultación e irradiación en patologías valvulares encontró que la estenosis aórtica tiene una gran variabilidad en la presentación del soplo cardíaco. Entre los hallazgos, la ausencia de un soplo meso a telesistólico que no irradia a la base cardíaca y cuello disminuye las probabilidades de que un paciente presente estenosis aórtica; sin embargo, los autores concluyen que no es posible determinar la severidad de la afección valvular únicamente por medio de la auscultación.<sup>104</sup>

Otras características audibles en la estenosis valvular aórtica son la amortiguación de S<sub>2</sub> y su componente aórtico debido a la disminución de la movilidad de las cúspides, menor intensidad del soplo con la maniobra de Valsalva a consecuencia de un menor flujo a través de del orificio valvular y la presencia de S<sub>3</sub> o S<sub>4</sub> en consecuencia a un cuadro de falla cardíaca y sus cambios en la dinámica intracardíaca.<sup>25,102,103</sup> La auscultación cardíaca simultánea con la palpación del pulso carotídeo evidencia un desacoplamiento de este último, palpándose tardíamente y en menor intensidad que en sujetos normales (*pulsus parvus*, o débil, *et tardus*, o tardío). Este desacoplamiento en el pulso también puede percibirse al palpar los pulsos braquial y radial ipsilaterales. Estos hallazgos, sin embargo, no siempre están presentes, especialmente en pacientes de la tercera edad o aterosclerosis, por lo que su ausencia no tiene valor predictivo negativo, pero su presencia sí se correlaciona con la severidad de la estenosis.<sup>25,102</sup>

### 2.2.2 Estudios de imagen y mediciones hemodinámicas

Aunque el examen físico y sus hallazgos llevan a sospechar estenosis aórtica en pacientes asintomáticos, o a reforzar la posibilidad en aquellos con síntomas cardinales de EA, no se ha encontrado correlación entre estos y la severidad de la estenosis. De esta manera, el examen físico es una herramienta para la detección de los pacientes que se beneficiarán de la realización de estudios de imagen que ayuden a confirmar y estadificar la afección valvular presente.<sup>98,101</sup> Además de esto, al momento de la discusión y toma de decisiones acerca del manejo (conservador o quirúrgico) y técnica de reemplazo valvular (abordaje quirúrgico convencional o transcatóter), los estudios de imagen proveen información importante acerca de otras características anatómicas del paciente que favorecen determinadas técnicas o dispositivos prostéticos, permitiendo individualizar el abordaje.

#### 2.2.2.1 Ecocardiografía

El estándar para el diagnóstico y estadificación de la estenosis aórtica, y la recomendación nivel I de las guías de manejo de valvulopatías de la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología (AHA y ACC por sus siglas en inglés, respectivamente), es el uso de ecocardiograma transtorácico (TTE).<sup>9,11,25</sup> Esta no solamente permite la evaluación de los parámetros valvulares específicos que ayudan en la clasificación de la severidad de la estenosis aórtica, sino también aporta información acerca de la hemodinámica y morfología cardíaca, así como la función ventricular.<sup>105</sup>

La AHA establece que el TTE debe emplearse como método diagnóstico en todo paciente con sospecha de estenosis aórtica que presente signos o síntomas, o con una valvulopatía

congénita conocida (usualmente válvula aórtica bicúspide). Un soplo sistólico durante el examen físico permite al clínico justificar el uso del TTE como una herramienta para la investigación de dicho hallazgo para una caracterización cardíaca más específica.<sup>9,101</sup> Además, en el seguimiento de pacientes asintomáticos es razonable el uso de esta modalidad, obteniendo imágenes seriadas que permitan elegir con mejor evidencia el momento oportuno de intervención.<sup>9</sup>

Aunque el TTE usualmente se realiza en visitas a clínicas ambulatorias, esta modalidad de imagen también es una herramienta de utilidad en el ámbito de emergencia y cuidados agudos. Durante la atención por descompensación aguda de cuadros de estenosis aórtica, el ecocardiograma ayuda a caracterizar el estado hemodinámico del paciente y determinar el origen de la sintomatología asociada.<sup>106</sup> Paralelo a ello, la disponibilidad de equipos de ultrasonografía y ecocardiografía portátiles permiten su uso en los departamentos de emergencia, llevando el equipo a la cama del paciente (Point Of Care ultrasound, o POC por sus siglas en inglés). Con los equipos más avanzados, las limitaciones técnicas previas se han superado y es el entrenamiento del operador el determinante de los resultados diagnósticos obtenidos.<sup>100,106</sup> El uso de estos equipos en pacientes inestables ha demostrado suficiente utilidad en la atención crítica cardiovascular.<sup>17</sup>

#### 2.2.2.1.1 Ecocardiografía transtorácica versus transesofágica

Aunque la conveniencia de la ecocardiografía transtorácica recae en su facilidad para obtener una imagen confiable de las estructuras cardíacas, en ocasiones no es posible obtener imágenes confiables de las estructuras anatómicas posteriores. Algunas características del paciente, como su constitución, patologías pulmonares o de la pared torácica impiden que el TTE se realice de manera efectiva. Con ello, la caracterización cardiovascular ecocardiográfica de algunos pacientes debe realizarse a través de un transductor transesofágico (Ecocardiografía transesofágica o TEE por sus siglas en inglés).<sup>25,107</sup> Dicho transductor provee una vista posterior del corazón, especialmente de la válvula mitral, el apéndice auricular y el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Mediciones inexactas, sobre todo en esta última estructura, pueden subestimar el grado de estenosis, por lo que es necesario recurrir a una vista más exacta con TEE.<sup>105,107</sup> También existe utilidad para esta modalidad en patología mitral concomitante, historia de fibrilación auricular para descartar la presencia de un trombo auricular, etc.<sup>25</sup>

Se ha sugerido que el uso de sedación para la realización de ecocardiografía puede subestimar algunas mediciones, especialmente aquellas que tienen bases hemodinámicas y no anatómicas, particularmente durante la realización de TTE sin y con sedación.<sup>108</sup> Dada la

naturaleza invasiva del TEE, es necesario el uso de sedación para realizarlo. Varios estudios han demostrado el mismo fenómeno al comparar TTE y TEE en el mismo paciente; el índice adimensional (DI) y el área de la válvula aórtica (AVA) son comparables entre las dos modalidades de acuerdo a un estudio, mientras el gradiente de presión (PGm) y la velocidad máxima (Vmax) son subestimados durante TEE.<sup>109</sup> Otro estudio incluye AVA como una de las mediciones variables durante esta modalidad.<sup>110</sup>

Dado a su naturaleza invasiva, así como a estas modificaciones de mediciones evidenciadas, el uso de TEE debe reservarse para situaciones en las que no sea posible el uso de TTE de manera confiable, tomando en cuenta que el punto de corte para la severidad de la EA puede ser menor con este método de imagen.<sup>105,110</sup>

#### 2.2.2.1.2 Imágenes y parámetros de medición

Aunque los valores de mediciones en modalidad Doppler son de especial importancia en el diagnóstico y estadificación, la imagen anatómica de la válvula aórtica en TTE en 2D y 3D automáticamente pueden orientar al clínico a realizar un diagnóstico y determinar la etiología. Usualmente, en EA las cúspides valvulares se ven engrosadas, rígidas y con menor movilidad que una válvula normal. Estos cambios les conceden una apariencia “estrellada” en la imagen; en la estenosis fibrocalcificante no se observa fusión de las comisuras, un hallazgo particularmente compatible con fiebre reumática y afección valvular por esta etiología.<sup>25</sup>

Los principales parámetros hemodinámicos para la estadificación de la estenosis valvular aórtica son: *Vmax* o velocidad transórtica valvular máxima, *PG* o gradiente medio de presión, y *AVA* o área valvular aórtica.<sup>107</sup>

##### a. *Vmax*

Medición de la velocidad máxima a través del orificio de la válvula aórtica con Doppler continuo; el flujo se mide paralelamente al haz del transductor. Deben evaluarse múltiples ventanas y determinar cuál de las mediciones es la más alta, tomándose esta como el valor diagnóstico del estudio. Debe notarse qué ventana arrojó el valor más alto y utilizarse esta como estándar en el seguimiento del paciente; usualmente las ventanas apicales o supraesternales arrojan el valor más alto.<sup>107,111</sup>

##### b. Gradiente medio de presión:

El gradiente de presión a través del orificio se define por el cambio en la presión entre el ventrículo izquierdo y la raíz aórtica. Esta no es una medición hemodinámica directa, sino un

cálculo realizado a partir de la ecuación simplificada de Bernoulli de múltiples velocidades instantáneas y el promedio de dichas mediciones.<sup>107,111</sup> Debido a esta relación en su cálculo, la velocidad máxima, el gradiente medio de presión y el gradiente máximo de presión tienen un grado de correlación consistente que aporta información paralela.<sup>25,105</sup>

c. AVA – área valvular aórtica

Debido a la variación de la anatomía valvular y la distribución y severidad de la calcificación en las valvas, la planimetría no siempre es el mejor método de caracterización de la válvula aórtica en ecocardiografía o tomografía computarizada.<sup>25</sup> Dado a que el flujo debe pasar en su totalidad en dos puntos contiguos, siendo estos el orificio valvular aórtico y el tracto de salida del ventrículo izquierdo (LVOT), es posible obtener el área a partir de la ecuación que determina dicha relación. Con ello, a través de la medición de la velocidad del flujo a través del LVOT, una sección circular del LVOT y la velocidad a través del orificio aórtico es posible calcular el área valvular con un equipo Doppler moderno.<sup>107,111</sup> Este parámetro, aunque resulta particularmente útil en la toma de decisión, puede tener algunas limitaciones, especialmente en la medición del área del LVOT y su variabilidad entre operadores, así como su dependencia del flujo (velocidad) y la influencia que tiene la función ventricular izquierda sobre esto.<sup>111</sup>

2.2.2.1.3 Otros parámetros y ecocardiografía de stress

Aunque las últimas recomendaciones y actualizaciones de las sociedades de cardiología e imagen cardiovascular sugieren el uso de los parámetros previamente mencionados como básicos para el diagnóstico y estadificación de la estenosis aórtica, en múltiples ocasiones se han reportado importantes limitaciones y mediciones discordantes.<sup>93,112</sup> La variabilidad inter e intra operador, por ejemplo, es un factor importante a considerar en el uso de AVA y la medición del LVOT, la cual tiene una variación de 5 a 8%, con lo cual existe un potencial margen de error.<sup>111</sup> En hasta 30% de los casos se obtienen mediciones conflictivas en dos parámetros, con resultados que los clasifican en EA severa y moderada simultáneamente.<sup>112,113</sup>

Con lo anterior, el campo de la ecocardiografía ha buscado desarrollar nuevos indicadores de severidad y pronóstico que estadifiquen a los pacientes de una manera más precisa. Uno de los parámetros estudiados, el índice adimensional (o DI por sus siglas en inglés, *dimensionless index*) ha demostrado tener mayor especificidad y sensibilidad en algunos estudios en sustitución al uso de AVA.<sup>114,115</sup> Este índice se basa únicamente en la medición de las velocidades en el LVOT y el orificio valvular, eliminando la necesidad de medir el área del tracto de salida del ventrículo.<sup>114</sup> Un estudio prospectivo en pacientes sin obstrucción del flujo

anterógrado ventricular encontró que los valores normales de AVA son menores que lo previamente considerado como el punto de corte, por lo que existe una sobreestimación de la severidad y prevalencia de EA.<sup>112</sup> El uso de DI, sin embargo, aún no está validado para su uso generalizado, aunque ha mostrado ser consistente en su valor pronóstico.<sup>114,116</sup>

Otro parámetro estudiado es el índice de contractilidad ventricular izquierda global ( $d\sigma^*/dt_{max}$ ). Este índice, basado en la medición de parámetros ecocardiográficos y su relación con la biomecánica ventricular, permite relacionar el estrés de pared y el tamaño de la pared ventricular. En pacientes con estenosis aórtica y fracción de eyección preservada el índice de contractilidad es menor que en pacientes sanos y se asocia con mayor frecuencia a peor pronóstico.<sup>117</sup>

El uso de ecocardiograma de estrés en pacientes con estenosis aórtica no es el primer estudio recomendado; sin embargo, en paciente con parámetros de clasificación contradictorios, esta modalidad de imagen puede ayudar a diferenciar y clasificar de manera más acertada al paciente según la progresión de la sintomatología y parámetros hemodinámicos como consecuencia de la administración de dobutamina de acuerdo a las guías de diagnóstico y tratamiento.<sup>93,107</sup> La clasificación de los pacientes de acuerdo a los parámetros hemodinámicos, discutidos con detalle más adelante, reconoce 3 entidades particulares: gradiente alto, gradiente bajo/flujo bajo (clásica, con fracción de eyección preservada), gradiente bajo con fracción de eyección preservada; este último se subclasifica de acuerdo en flujo bajo (paradójico) y flujo normal.<sup>118</sup>

En los pacientes con fracción de eyección disminuida que tengan mediciones contradictorias de severidad (es decir, que tienen un parámetro que los clasifique en EA moderada y uno en EA severa), el ecocardiograma de estrés puede identificar a aquellos que tienen una reserva de flujo bajo estrés farmacológico.<sup>118</sup> En estos pacientes, un incremento en la función ventricular ( $\geq 20\%$  de incremento en volumen de eyección) indica que la obstrucción de flujo es la causa de la disminución en la función ventricular y, al realizar el reemplazo valvular, el paciente se beneficiará globalmente.<sup>119</sup> Los pacientes con una reserva de flujo en estrés de dopamina previamente eran asociados a un mejor resultado post AVR y una menor mortalidad periprocedimiento. Sin embargo, actualmente no se considera una asociación directa entre dichos elementos, por lo que el ecocardiograma de estrés de dobutamina únicamente sirve para diferenciar la severidad de la estenosis en pacientes con parámetros conflictivos en ecocardiograma en reposo.<sup>93,118</sup>

Durante el ecocardiograma de estrés los parámetros de medición clasificarán al paciente en un grado de severidad definitivo de acuerdo a las guías diagnósticas y la experiencia clínica del operador; sin embargo, aún en ciertos pacientes el estudio puede resultar no concluyente. En estos pacientes se utiliza la tomografía axial computarizada para el cálculo del calcio valvular y, clasificar así, la severidad de la estenosis para la toma de decisión en cuanto al manejo y seguimiento.<sup>93,107</sup>

#### 2.2.2.2 Tomografía y calcio valvular

La realización de tomografía computarizada no solamente puede ayudar en el diagnóstico y estadificación de la estenosis aórtica, sino también forma parte de las pruebas de imagen para la selección del tipo, tamaño y sitio de acceso para TAVR.<sup>105</sup> Dada la dinámica cardíaca durante la realización de la tomografía es necesario sincronizar las imágenes tomográficas con la lectura electrocardiográfica del paciente con la finalidad de obtener una imagen de las estructuras sin artefactos de contracción.<sup>120</sup>

La tomografía computarizada permite la medición planimétrica del AVA de una manera más exacta que en TTE; aunque es comparable en este aspecto al ecocardiograma transesofágico, la CT puede representar un problema en pacientes con falla renal.<sup>107,119</sup> Las mediciones de AVA en tomografía han evidenciado una sobreestimación de la estenosis en medición por TTE. Dada la exactitud de la reconstrucción tridimensional posible con tomografía, el área medida en esta modalidad de imagen resulta usualmente mayor de lo obtenido en TTE, aún con patrones hemodinámicos que evidencian EA severa.<sup>121</sup> Dado a que las mediciones de Vmax y PG en TTE son basadas en mediciones del flujo, el cual puede ser modificado por la morfología valvular (por ejemplo, en pacientes con mayor cantidad de calcio valvular o válvulas bicúspides), el AVA es usualmente considerada como la medición más importante para la diferenciación de EA severa.<sup>119,121</sup> Sin embargo, los cálculos del área del LVOT son inexactos en TTE debido a su morfología, por lo que se ha sugerido que en pacientes con parámetros conflictivos de severidad en ecocardiografía, la tomografía computarizada cardíaca puede ayudar a establecer el AVA de manera más exacta en pacientes asintomáticos.<sup>107,121</sup>

En pacientes en quienes no es posible realizar un ecocardiograma confiable o los resultados no son concluyentes aún después del uso de otras técnicas, como la medición de AVA por planimetría o el uso de ecocardiograma de estrés, una propuesta actual es la clasificación de Estenosis Aórtica de acuerdo a la cantidad de calcio de valvular, o *Aortic Valve Calcium Score* (AVCS por sus siglas en inglés).<sup>93</sup> De acuerdo a la última actualización de las

guías de la Sociedad Europea de Cardiología, en pacientes con sospecha de EA severa con flujo bajo y fracción de eyección preservada, el estudio del grado de calcificación valvular está indicado para la correcta identificación del grado de estenosis.<sup>11,93</sup>

Actualmente, se considera que el grado de calcificación valvular está directamente relacionado con la severidad de la estenosis en el paciente, lo cual se ha corroborado con la comparación entre CT/AVCS y la evaluación directa del calcio en válvulas extirpadas durante un reemplazo valvular.<sup>118</sup> Como se mencionó anteriormente, la Estenosis Aórtica se reconoce como un proceso activo en el cual no participa únicamente la calcificación valvular sino también se ha evidenciado algún grado de fibrosis y cambio en la composición de la matriz extracelular, particularmente esto en mujeres en comparación a hombres. Las guías establecen, entonces, puntos de corte diferentes para hombres y mujeres; en este último grupo el umbral de grado de calcificación es menor que en hombres para la determinación de alta probabilidad de estenosis severa.<sup>11,118</sup> Mientras un nivel superior a 3000 AU (unidades Agatston) en hombres y 1600 AU en mujeres indica una muy alta probabilidad de EA severa, niveles por debajo de 1600 y 800 en los grupos respectivos corresponden a una baja probabilidad de EA severa.<sup>11</sup> No obstante, con esto último no es posible descartar la presencia de estenosis aórtica debido a la fisiopatología probablemente fibrótica en un paciente; por ello, la correlación de ambos métodos de imagen debe existir siempre para obtener una mejor apreciación.<sup>93,119</sup>

La tomografía cardíaca juega un papel crucial también en la evaluación del paciente durante la toma de decisiones respecto al momento oportuno, tipo de intervención, prótesis elegida. La CT guiada por EKG aporta información específica como la altura de las arterias coronarias respecto al anillo valvular y el tamaño de este último; con esta información, el equipo de evaluación puede elegir el tipo de válvula y considerar otras características específicas del paciente.<sup>122</sup>

#### 2.2.2.3 Resonancia Magnética Cardíaca

La resonancia magnética cardíaca (CMR por sus siglas en inglés) resulta un método de imagen versátil; es el estándar para el diagnóstico de función ventricular y caracterización de anomalías congénitas complejas.<sup>25,107</sup> Su rol en la evaluación de estenosis aórtica aún no es generalizado por su disponibilidad limitada, tiempo extenso en su realización y la existencia de otros estudios que aportan información similar, los cuales con toda seguridad serán realizados a los pacientes como primer método de evaluación.<sup>107</sup>

Previamente, la medición de Vmax y PG en resonancia magnética estaba sujeta a errores de subestimación en comparación a TTE.<sup>105</sup> Actualmente, el desarrollo de la RM 4D ha mejorado considerablemente la calidad y exactitud de las mediciones. Varios estudios han validado el uso de dicha modalidad y su comparabilidad con la ecocardiografía, permitiendo una valoración más exacta del flujo sanguíneo transvalvular y su patrón de eyección. Con lo último, la resonancia magnética puede superar una de las principales fuentes de subestimación del flujo, velocidad y gradiente de presión en TTE. A pesar de todo lo anterior, la CMR aún no se encuentra validada para su uso en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con estenosis aórtica. Por ello es necesario realizar más estudios que prueben su uso y establezcan parámetros de medición de acuerdo a la severidad en EA.<sup>123</sup>

#### 2.2.2.4 Angiografía

De acuerdo a las guías de tratamiento de la ESC, el uso de la angiografía coronaria y cateterismo cardíaco actualmente está desaconsejado como un procedimiento de rutina en el diagnóstico y seguimiento de la estenosis aórtica debido a la existencia de modalidades de imagen menos invasivas, salvo que exista alguna indicación clara como: necesidad realización de angiografía coronaria previa a un procedimiento, otras patologías valvulares concomitantes que requieran de cateterismo cardíaco para su seguimiento o el tamizaje y evaluación para la consideración del paciente a TAVR.<sup>11,25,124</sup>

#### 2.2.3 Electrocardiografía

Los cambios electrocardiográficos en estenosis aórtica corresponden principalmente a los efectos de remodelación, hipertrofia, falla cardíaca y estrés del ventrículo izquierdo. La mayoría de estos cambios tienen algún grado de correlación, pero son inespecíficos para estenosis aórtica.<sup>25</sup> Usualmente, los pacientes con EA pueden exhibir un patrón de *strain* o tensión, relacionado con hallazgos de hipertrofia ventricular izquierda y del septo interventricular, correspondiente a depresión del segmento ST en las derivaciones laterales e inversión de la onda T.<sup>25,125</sup> Recientemente algunos estudios han buscado correlacionar estos hallazgos con el pronóstico en los pacientes con EA, encontrándose una asociación significativa con este patrón electrocardiográfico y mortalidad en pacientes con estenosis valvular aórtica; un estudio específicamente evaluó la capacidad predictiva del ECG en pacientes que fueron sometidos a AVR, evidenciando mayor mortalidad que en pacientes sin estrés del ventrículo izquierdo como demostrado en el electrocardiograma.<sup>125,126</sup>

La aplicación de la inteligencia artificial al uso de una herramienta tan generalizada en el campo de la Cardiología como el electrocardiograma llevó al desarrollo de un estudio en el cual se evaluó la capacidad de un algoritmo para diagnosticar EA de acuerdo al patrón electrocardiográfico. Luego del desarrollo, a través de un proceso de validación se encontró que el mapa neural encontraba características similares en las derivaciones precordiales V1-V4, especialmente del segmento ST y elevación del pico de la onda T.<sup>127</sup> Aunque los resultados parecen intrigantes, hay múltiples cuestionamientos acerca de la ética del uso de estas herramientas y su posible aplicación en la práctica clínica.<sup>128</sup> Aunque pueden aportar al campo de la medicina en el futuro, este tipo de herramientas automatizadas aún se encuentra en su primera etapa de desarrollo y requiere de más estudios que permitan su implementación de manera ética y transparente.

#### 2.2.4 Biomarcadores

En estenosis aórtica, los estudios de imagen y la sintomatología del paciente son las principales herramientas diagnósticas para el clínico. Aunque ha sido un tema de interés para la Cardiología, el uso de biomarcadores aún no ha encontrado un uso generalizado y muchos de ellos aún están pendientes de validación, surgiendo únicamente como marcadores novedosos asociados a los procesos fisiopatológicos de la enfermedad. Su potencial radica en la posible terapéutica específica de acuerdo a su función, o bien el pronóstico que la elevación de determinado marcador puede tener en el inicio o curso de la enfermedad.<sup>23,69</sup>

Uno de los marcadores ya estudiado para EA es el péptido natriurético tipo B y su precursor, NT-Pro BNP. Estos se liberan en el ventrículo izquierdo en condiciones de aumento de presión, aumento de la tensión de pared e hipertrofia. Se ha encontrado alta correlación entre niveles de esta proteína y los parámetros hemodinámicos en TTE.<sup>129</sup> Además, en pacientes con niveles de BNP elevados se asocia una mortalidad elevada en 1 año sin importar la presentación de sintomatología o no.<sup>23</sup> En mediciones posteriores a AVR el BNP tiene un marcado descenso conforme se da la remodelación inversa en los pacientes. Algunos autores incluso han propuesto el uso del BNP en el tamizaje de pacientes asintomáticos con EA severa, utilizándolo como una herramienta de pronóstico de los pacientes; en aquellos pacientes asintomáticos que tengan BNP en niveles elevados puede estar indicado el uso de TAVR.<sup>130,131</sup> Hasta el momento, sin embargo, los estudios realizados no han abarcado poblaciones suficientemente grandes o representativas para validar su uso en este aspecto.<sup>129</sup>

### 2.3 Etapas de la Estenosis Aórtica

La estenosis aórtica se estadifica de acuerdo a los parámetros hemodinámicos medidos en ecocardiografía transtorácica. En algunos casos, sobre todo cuando existen mediciones discordantes de severidad (p. ej. un paciente con 1 medida que lo clasifica como moderado y 1 como severo), el uso de mediciones híbridas se ha utilizado, aunque deben utilizarse los parámetros validados para dicha modalidad de imagen. La tabla 1, adaptada de las guías de tratamiento de la AHA/ACC y la ESC, recoge los parámetros diagnósticos para la estadificación de la estenosis aórtica y sus implicaciones clínicas en el paciente. En la actualidad, la toma de decisiones de tratamiento y manejo se hace en base a esta clasificación del paciente y su sintomatología. (Ver tabla 1)

**Tabla 2.1**  
Estadificación de Estenosis Valvular Aórtica

Estadio	Hemodinámica y parámetros	Morbilidad / Mortalidad	Manejo / Tratamiento
A Riesgo de EA	Esclerosis valvular o válvula aórtica bicúspide  $V_{max} < 2$ m/s	Asociado a incremento de 50% de riesgo de IAM y mortalidad por causa cardiovascular en 5 años.	Prevención primaria, seguimiento, manejo de factores de riesgo.
B Leve / moderada	Estenosis leve a moderada, asociada a disminución del movimiento de valvas. Puede haber de disfunción de ventrículo izquierdo.  Leve: $V_{max}$ 2 – 3.9 m/s o PG 20 – 29 mmHg  Moderada: $V_{max}$ 3 – 3.9 m/s o PG 30 – 39 mmHg	Progresión de patología valvular en la mayoría de pacientes.	Prevención primaria y manejo de factores de riesgo.  Seguimiento ecocardiográfico y clínico periódico.  Educación al paciente acerca de progresión.

C Asintomática severa	C1 LVEF preservada	<p>Calcificación severa con disminución de movimiento de las valvas.</p> <p><math>V_{max}</math>: <math>\geq 4</math> m/s o PG: <math>\geq 40</math> mmHg AVA: <math>\leq 1</math> cm<sup>2</sup> LVEF: <math>&gt;50\%</math></p> <p>EA muy severa: <math>V_{max}</math>: <math>\geq 5</math> m/s o PG: <math>\geq 60</math> mmHg</p>	<p>Inicio de síntomas en 3 años en 50 – 80% de los pacientes, <math>&gt;50\%</math> en pacientes con EA muy severa en 2 años.</p>	<p>Seguimiento clínico <math>\leq 6</math> meses y TTE periódico <math>\leq 12</math> meses; TTE indicado en cualquier cambio de sintomatología.</p> <p>AVR considerado razonable en pacientes con EA muy severa.</p>
	C2 LVEF $<50\%$	<p>Calcificación severa con disminución de movimiento de las valvas.</p> <p><math>V_{max}</math>: <math>\geq 4</math> m/s o PG: <math>\geq 40</math> mmHg AVA: <math>\leq 1</math> cm<sup>2</sup> LVEF: <math>&lt;50\%</math></p>	<p>Normalización de LVEF luego de reemplazo valvular aórtico si no existen comorbilidades cardíacas.</p>	<p>AVR indicada en pacientes cuya disminución de fracción de eyección no se explique por otra causa.</p>
D Sintomática Severa	D1 EA con gradiente alto	<p>Calcificación severa con disminución de movimiento de las valvas.</p> <p><math>V_{max}</math>: <math>\geq 4</math> m/s o PG: <math>\geq 40</math> mmHg AVA: <math>\leq 1</math> cm<sup>2</sup> LVEF: <math>&gt;50\%</math></p>	<p>Mortalidad 50% a 1 año; 70 – 80% en 2 años sin AVR</p> <p>Puede existir hipertensión pulmonar, hipertrofia del LV y disfunción diastólica.</p>	<p>AVR indicada.</p>
	D2 EA con gradiente bajo / flujo bajo y LVEF	<p>Calcificación severa con disminución de movimiento de las valvas.</p> <p><math>V_{max}</math>: <math>\geq 4</math> m/s o PG: <math>\geq 40</math> mmHg AVA: <math>\leq 1</math> cm<sup>2</sup> LVEF: <math>&gt;50\%</math></p> <p>EEG de Estrés con Dobutamina: AVA: <math>\leq 1</math> cm<sup>2</sup> y <math>V_{max}</math>: <math>\geq 4</math> m/s</p>	<p>Mortalidad a 2 años es <math>\sim 80\%</math> con terapia médica conservadora, 40% con AVR.</p> <p>Mortalidad perioperatoria mayor en paciente sin reserva contráctil.</p> <p>Hipertrofia del LV y disfunción diastólica.</p>	<p>AVR considerado razonable aún en pacientes sin reserva contráctil; LVEF puede mejorar con el reemplazo.</p>

Calcificación severa con  
disminución de  
movimiento de las valvas.

D3 EA con gradiente bajo / flujo bajo y LVpEF (EA paradójica)	$V_{\max}$ : $\geq 4$ m/s o PG: $\geq 40$ mmHg AVA: $\leq 1$ cm <sup>2</sup> LVEF: $>50\%$ Índice de Volumen Sistólico: $<35$ mL/m <sup>2</sup> con AVAi: $<0.6$ cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> medido con el paciente normotenso.	Mortalidad a 2 años es 50 – 70% sin AVR.  Remodelación del LV    AVR indicada. concéntrica, con disminución del tamaño de la cámara.
---	--	--

Elaboración propia a partir de:

1. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. N Engl J Med [En línea]. 2014 Aug 21;371(8):744–56. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1313875>
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J [En línea]. 2017;38(36):2739–86. Disponible en: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Valvular-Heart-Disease-Management-of>
3. 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. [En línea]. Vol. 129, Circulation. 2014. 2440–2492 p. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000029>

## CAPÍTULO 3

# MANEJO DEL PACIENTE CON ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA

### SUMARIO

- Estratificación del riesgo quirúrgico y valoración integral
- Decisión y tiempo oportuno de intervención
- Prótesis valvular y técnica de intervención
- Manejo médico sintomático y su utilidad en la actualidad

En este capítulo se discutirá el manejo del paciente con estenosis valvular aórtica basándose en la evidencia más reciente aún no incorporada en su totalidad en las últimas guías de tratamiento; la decisión del tiempo oportuno de intervención, tipo de procedimiento y prótesis a elegir, incluidas en esta sección, son aspectos del manejo frecuentemente discutidos y reevaluados en la literatura médica, por lo que es necesario presentar esta información actualizada.

El momento preciso para realizar un reemplazo valvular, contrario a lo esperado en que una intervención temprana tendrá mejores resultados para el paciente, aún no se esclarece con exactitud. Aunque la evolución particular del paciente es un factor crucial para esta decisión, la consideración del deterioro normal de las prótesis valvulares biológicas, las implicaciones farmacológicas de una anticoagulación prolongada en prótesis valvulares mecánicas y los riesgos inherentes a los procedimientos cardiovasculares son tan importantes como lo primero.

De acuerdo con lo anterior resulta sensato inferir que el manejo del paciente con EA debe darse de manera integral, precisa y con la evidencia más actualizada posible, con la experiencia de profesionales del campo de la Cardiología y Cirugía Cardiovascular para la toma de decisiones informadas y que beneficien al paciente. Aunque parezca un concepto lógico, el manejo multidisciplinario del paciente con estenosis valvular aórtica es una recomendación reciente en el campo de la Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Hasta 2005, con la realización del estudio SYNTAX (*SYnergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery*), el cual tenía como propósito la comparación de angioplastia coronaria percutánea y bypass coronario como estrategias de manejo de enfermedad coronaria en los pacientes, la introducción de un equipo multidisciplinario para la toma de decisiones no era una práctica establecida.<sup>132,133</sup> En dicho estudio, un cardiólogo intervencionista y un cirujano cardiovascular evaluaban los casos para decidir el tipo de procedimiento que beneficiaría más al paciente.<sup>134</sup> Posterior a esto, las

principales sociedades de cardiología (ESC y AHA/ACC) han incorporado el término *heart team* para referirse a la colaboración multidisciplinaria en el manejo del paciente y, de esta manera, intentar estandarizar la práctica.<sup>132</sup>

Con la estandarización del recambio valvular aórtico transcatóter (TAVR o *transcatheter aortic valve replacement* por sus siglas en inglés, el cardiólogo intervencionista ha cobrado un papel más importante en la toma de decisiones respecto al tratamiento del paciente con EA, con el reconocimiento del papel colaborativo que deben tener los profesionales de ambas ramas de la medicina cardiovascular.<sup>132,135</sup> Las recomendaciones oficiales de las sociedades de Cardiología respecto a los programas de TAVR en Estados Unidos y Europa establecen que, para poder realizar procedimientos valvulares transcatóter, el centro asistencial debe tener un volumen determinado y contar en todo momento con un equipo multidisciplinario o *heart team*.<sup>9,11,136,137</sup> Desde el momento en que el paciente es diagnosticado, hasta que es llevado a la sala de cateterismo para el recambio valvular o el quirófano para un reemplazo quirúrgico, dicho equipo de profesionales tiene la tarea de estudiar al paciente, su anatomía, su riesgo y tomar decisiones conjuntas de acuerdo a la experiencia individual y del equipo como conjunto, mejorando de esta manera los resultados para el paciente y la institución.<sup>136,138</sup>

### 3.1 Estratificación del riesgo quirúrgico y valoración integral

En la actualidad, aunque la estadificación del paciente de acuerdo a sus características clínicas fundamenta la toma de decisión del momento de intervención de acuerdo a la evidencia más reciente, la valoración objetiva del riesgo quirúrgico justifica, junto a otras observaciones y valoraciones del *heart team*, la selección del tipo de intervención de reemplazo valvular a la que será sometida un paciente.<sup>10,11</sup> Las escalas predictoras de riesgo utilizadas en estenosis aórtica, STS Score (*Society of Thoracic Surgeons*) y EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*), surgieron de la necesidad de validar modelos predictores de riesgo que permitieran homogenizar la comparación de resultados de una institución a otra en cuanto a los procedimientos cardiovasculares.<sup>139–141</sup>

Aunque estas escalas de predicción de riesgo originalmente se diseñaron para procedimientos de revascularización coronaria, el avance de la Cirugía Cardiovascular hacia procedimientos más complejos forzó la adaptación de estas bases de datos para incluir otras intervenciones o una combinación de estas.<sup>141</sup> La base de datos de STS, por ejemplo, ha sido actualizada continuamente con el registro de nuevos pacientes desde su inceptión; a lo largo de su desarrollo, sin embargo, ha sufrido revisiones importantes en el modelo que ajustan su uso a

los pacientes y procedimiento usados actualmente.<sup>142</sup>

Si bien la validez y precisión de estos modelos de predicción de riesgo para intervenciones cardiovasculares se fue validada y están descritas para su uso en las guías de tratamiento de las sociedades de Cardiología (AHA/ACC y ESC), se ha reportado que la escala EuroSCORE original tiene una menor capacidad de predicción del riesgo en reemplazo valvular aórtico. En comparación a la escala STS, EuroSCORE I tiende a sobreestimar el riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a intervención valvular aislada.<sup>143,144</sup> Un estudio sugirió que la diferencia en la estimación de la EuroSCORE y STS score es la diferencia poblacional, sugiriendo que la escala de medición de riesgo debería utilizarse en la población en la que fue basada. Mientras la primera fue desarrollada en un registro de datos europeo, la segunda se desarrolló con datos de pacientes estadounidenses, por lo que los estudios que utilizan EuroSCORE en pacientes americanos podrían tener esta sobreestimación del riesgo derivada de la diferencia de las poblaciones en las que fueron basadas.<sup>143</sup>

A pesar de ello, algunos estudios realizados en países europeos también han reportado una sobreestimación del riesgo con el uso de EuroSCORE. En los reportes de estos estudios con poblaciones europeas se establece la misma sobreestimación del riesgo de mortalidad a 30 días encontrada en otros estudios.<sup>145,146</sup> En un estudio retrospectivo que evaluó la mortalidad observada en pacientes con EA de un centro asistencial de tercer nivel y su riesgo de mortalidad predicho por EuroSCORE, los autores detallan que esta fue mucho mayor a la observada en los pacientes incluso a 5 años posteriores a la intervención, por lo que sugieren que no se utilice esta escala de predicción de riesgo como un criterio para el rechazo de una intervención a un paciente con riesgo alto.<sup>147</sup>

Debido a la creciente evidencia que desaconseja el uso de EuroSCORE como un predictor de riesgo preciso para pacientes sometidos a diversos procedimientos cardiovasculares, en 2012 se publicó una revisión para dicha escala, EuroSCORE II. En esta ocasión, 44 países dentro y fuera del territorio europeo participaron en la recolección de datos requeridos para el desarrollo de la nueva herramienta. Además, los autores tomaron en cuenta los aspectos a mejorar notados por los usuarios y artículos respecto a EuroSCORE I para conseguir una mejor calibración del riesgo.<sup>148</sup> Las comparaciones de las 3 escalas (ES I, ES II y STS Prom) han demostrado una mejoría en la calibración y capacidad de predicción de riesgo de EuroSCORE II sobre su versión anterior; a pesar de ello, aún con los cambios en el modelo de predicción, esta escala parece no ajustarse de la mejor manera a los pacientes sometidos a

recambio valvular aórtico.<sup>149,150</sup> EuroSCORE II por su parte parece estar mejor calibrada para el cálculo del riesgo en pacientes sometidos a intervenciones cardiovasculares complejas.<sup>151</sup>

El riesgo quirúrgico de los pacientes debe determinarse durante la evaluación. La valoración por parte equipo multidisciplinario o facultativo clasificarán al paciente en 4 categorías de riesgo: bajo, intermedio, alto o prohibitivo. Los últimos estudios y ensayos comparativos entre TAVR y SAVR emplean esta categorización como puntos de corte para la inclusión de pacientes en determinada etapa del desarrollo del estudio.<sup>152-154</sup> La tabla 3.1 resume los ítems a considerarse en cada una de las categorías de acuerdo al último documento de consenso de la ACC.<sup>138</sup>

**Tabla 3.1**

Categorización de riesgo quirúrgico

Categoría de Riesgo	Criterios a considerar
Riesgo bajo (cumple los 4 criterios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ STS &lt;4% y</li> <li>○ No fragilidad y</li> <li>○ No comorbilidades y</li> <li>○ No complicaciones específicas al procedimiento</li> </ul>
Riesgo intermedio (al menos 1 de los criterios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ STS 4 – 8% o</li> <li>○ Fragilidad leve o</li> <li>○ Compromiso orgánico en al menos 1 sistema no relacionado al procedimiento o</li> <li>○ Posible complicación específica del procedimiento</li> </ul>
Riesgo alto (al menos 1 de los criterios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ STS &gt; 8% o</li> <li>○ Fragilidad moderada a severa o</li> <li>○ &gt; 2 sistemas comprometidos sin relación al procedimiento o</li> <li>○ Posible complicación específica del procedimiento</li> </ul>
Riesgo extremo o prohibitivo (al menos 1 de los criterios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ STS (probabilidad de morbilidad – mortalidad) &gt; 50% en 1 año o</li> <li>○ ≥ 3 sistemas comprometidos sin relación al procedimiento o</li> <li>○ Fragilidad severa o</li> <li>○ Complicaciones severas relacionadas al procedimiento – impedimentos específicos para el procedimiento</li> </ul>

Fuente: (reproducido y traducido con autorización de la editorial) Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoon JH, Desai MY, Kaul S, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol [En línea]. 2017;69(10):1319. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2017/01/03/22/23/2017-acc-expert-consensus-decision-pathway-for-tavr>

En 2018, la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS) publicó una revisión al modelo de cálculo de riesgo en Cirugía Cardiovascular. Esta revisión, basada en la misma base de datos previamente utilizada con sus últimas actualizaciones, incluye algunas revisiones al modelo de cálculo de acuerdo a la evidencia publicada respecto a qué factores no estaban incluidos en el modelo previo. El nuevo modelo mostró mejor calibración para el cálculo del riesgo de mortalidad, además de otras categorías de predicción de esta escala.<sup>141,155</sup> La nueva escala de predicción, de acuerdo a un estudio independiente, reclasifica la categoría de riesgo STS de los

pacientes previamente evaluados con STS PROM 2008. Del total de pacientes incluidos en el estudio, 19% de ellos fueron reclasificados a una categoría menor de riesgo. Además, durante el análisis estadístico se calculó un punto de corte menor para las categorías de riesgo: de acuerdo al nuevo modelo STS, el riesgo intermedio debe considerarse a partir de 3.9%, mientras el riesgo alto debe ser a partir de 6.3%. Con ello, los autores concluyen que muchos de los pacientes actualmente considerados como de riesgo quirúrgico intermedio, previamente hubiesen sido considerados como de riesgo alto, con lo que las categorías y perfiles de riesgo de los ensayos clínicos pueden variar de la de los pacientes encontrados en la práctica clínica real.<sup>142</sup>

### 3.2 Decisión y tiempo oportuno de intervención

De acuerdo con las guías de tratamiento de estenosis aórtica, la decisión de intervención, tomada por un equipo multidisciplinario, debe basarse en una observación integral y tomar en cuenta los riesgos y beneficios que esto representa para el paciente. Con ello, la estratificación del riesgo quirúrgico como se detalla en la tabla 3.2 permite a los facultativos tratantes informar una decisión respecto al momento oportuno de intervención. El paradigma de la indicación del reemplazo valvular aórtico (AVR) en pacientes con EA severa sintomática está firmemente establecido en la práctica clínica actual. Sin embargo, existe evidencia conflictiva respecto a esto, y aunque por el momento está establecido en las recomendaciones oficiales la intervención tardía, el avance de nuevas técnicas y la marcada disminución en el riesgo de intervención en centros experimentados han fomentado la inquietud de una intervención pronta, aún antes de presentarse síntomas.

Además del riesgo inherente al procedimiento de reemplazo valvular, el cual varía entre cada paciente y el operador que realiza la intervención, las implicaciones clínicas y de estilo de vida que representan el uso de una bioprótesis o válvula mecánica deben tomarse en cuenta; el deterioro acelerado de las primeras o la anticoagulación necesaria para estas últimas son factores que inciden en el riesgo postoperatorio del paciente.<sup>81</sup> Actualmente varios estudios y registros de datos están evaluando el tratamiento conservador, es decir la intervención únicamente en quienes presenten síntomas, y la intervención temprana.<sup>156</sup> El estudio AVATAR (*Aortic Valve replAcemenT versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis* – Reemplazo valvular aórtico versus tratamiento conservador en estenosis aórtica severa asintomática) por ejemplo, el cual concluirá en 2021, evaluará la seguridad y eficacia del reemplazo valvular quirúrgico como procedimiento electivo, comparándolo con tratamiento conservador de acuerdo a las guías actuales, en pacientes asintomáticos.<sup>157</sup>

El estudio RECOVERY (*Randomized Comparison of Early Surgery versus Conventional Treatment in Very Severe Aortic Stenosis* – Comparación aleatorizada de intervención temprana versus tratamiento convencional en estenosis aórtica muy severa), que comparó la intervención temprana en pacientes asintomáticos y que no cumplían los criterios de las guías clínicas de AHA/ACC con el reemplazo valvular conservador como prescrito en la práctica clínica actual, demostró una reducción evidente en sus múltiples variables clínicas. La mortalidad perioperatoria fue de 1% en el primer grupo versus 15% en el segundo; la muerte por cualquier causa fue de 21% vs. 7% respectivamente. Incluso la necesidad de volver a intervenir una de las preocupaciones actuales del reemplazo temprano, no fue necesaria en ninguno de los pacientes del primer grupo.<sup>158</sup> Otro estudio prospectivo que evaluó la clase funcional NYHA de los pacientes sometidos a reemplazo valvular quirúrgico demostró que, en aquellos pacientes con menos sintomatología (clases I y II) la mortalidad perioperatoria era menor que en aquellos con clases funcionales avanzadas (III y IV); además, algunos pacientes que progresaron durante el estudio en clase funcional tuvieron peor pronóstico, adhiriéndose al hallazgo anterior.<sup>159</sup>

Como se mencionó, a pesar de la evidencia creciente que parece favorecer la intervención temprana, las guías de tratamiento de las sociedades cardiológicas AHA/ACC y ESC aún no han modificado sus recomendaciones oficiales para acomodar estos hallazgos debido a la calidad de la evidencia presentada (estudios no aleatorizados o con variables de confusión).<sup>156</sup> La actualización de la AHA/ACC de 2017 no incluye ninguna modificación del nivel de evidencia para las indicaciones de AVR en pacientes asintomáticos (estenosis aórtica severa con LVEF  $\leq$  50%, nivel de evidencia IB; EA muy severa asintomática con riesgo quirúrgico bajo o EA severa con sintomatología únicamente durante esfuerzo físico, ambos con nivel de evidencia IIb).<sup>9,10</sup> Por su parte, las guías de la ESC/EACTS tienen un abordaje similar respecto al nivel de evidencia para estas indicaciones en pacientes asintomáticos, todas ellas con nivel de evidencia C.<sup>11</sup> Aunque las guías de tratamiento establezcan estas recomendaciones, hasta que exista más evidencia de los efectos de la intervención temprana en EA obtenida de estudios aleatorizados validados, la evaluación de los casos individuales y la experiencia de los clínicos en el manejo de estos deben ser claves en la toma de decisiones y la toma de decisiones respecto al tiempo de intervención.<sup>13,81,160</sup>

### 3.3 Prótesis valvular y técnica de intervención

Una vez el paciente, de acuerdo con la evaluación del equipo multidisciplinario o del médico tratante, es considerado para reemplazo valvular, es necesario decidir el tipo de intervención a la cual será sometido. Aunque originalmente el único y definitivo tratamiento era

el reemplazo valvular aórtico quirúrgico (referido comúnmente como SAVR por sus siglas en inglés – *Surgical Aortic Valve Replacement*), el desarrollo de una técnica intervencionista no invasiva para este mismo fin inició en 2002 con el primer reemplazo valvular aórtico transcatóter (TAVR por sus siglas en inglés - *Transcatheter Aortic Valve Replacement*).<sup>161</sup> Una de las principales limitantes para que los pacientes fuesen considerados para SAVR era el riesgo que acompañaba dicho procedimiento; así, los pacientes con estenosis valvular aórtica con riesgo quirúrgico alto o prohibitivo se manejaban con tratamientos médicos sintomáticos, o únicamente terapias paliativas como la valvuloplastia con balón.<sup>6,162</sup> TAVR, en cambio, fue desarrollado como una respuesta definitiva a la necesidad de una intervención no invasiva para el recambio valvular, siendo implementada por primera vez en un paciente con comorbilidades que le conferían un riesgo quirúrgico prohibitivo.<sup>161</sup>

Cada uno de los tipos de procedimiento, y posteriormente cada uno de los tipos de prótesis valvulares actualmente aprobadas, tiene ventajas y complicaciones inherentes. Aunque el uso de TAVR pueda resultar tentador para todos los pacientes, aún se desconoce la vida útil de las válvulas utilizadas, por lo que en pacientes jóvenes esto puede resultar en una reestenosis y necesidad de reintervención.<sup>6,163</sup> Las válvulas biomecánicas utilizadas en el abordaje quirúrgico normal están sujetas a mayor deterioro estructural (SVD – *structural valve degeneration*); por otra parte, las válvulas mecánicas utilizadas comúnmente en SAVR implican una anticoagulación permanente para el paciente, por lo que el riesgo de hemorragia se eleva considerablemente.<sup>162</sup>

De acuerdo a las guías de la ESC/EACTS de 2007, el equipo multidisciplinario debe tomar en cuenta múltiples factores para la toma de decisión respecto a quién debe recibir un reemplazo valvular, qué tipo de procedimiento o abordaje beneficiará más al paciente y qué tipo de prótesis se adapta a la anatomía, estilo de vida y otras condiciones que una persona puede tener: esperanza de vida, riesgo de reintervención, riesgo de hemorragia, comorbilidades, riesgo de degeneración estructural valvular (SVD), el riesgo o deseo de quedar embarazada y las preferencias del paciente.<sup>162</sup> En su actualización de 2017, el consenso de profesionales de dichas sociedades incluye una tabla de cotejo de factores que el *heart team* debe considerar para favorecer el uso de TAVR o SAVR en un paciente determinado.<sup>11</sup> (ver tabla 3.2) Aunque esta tabla no se basa en una puntuación exacta, su construcción en base a la evidencia utilizada para la elaboración de dichas guías puede dar un respaldo a los equipos multidisciplinarios.

**Tabla 3.2**

Aspectos que debe considerar el equipo cardiológico multidisciplinario para decidir entre SAVR y TAVI para pacientes con riesgo quirúrgico elevado

Criterios	A favor de TAVI	A favor de SAVR
<b>Características clínicas</b>		
STS/EuroSCORE II < 4% (EuroSCORE I logístico < 10%)		+
STS/EuroSCORE II ≥ 4% (EuroSCORE I logístico ≥ 10%)	+	
Presencia de comorbilidad grave (que no se refleja adecuadamente en las escalas)	+	
Edad < 75 años		+
Edad ≥ 75 años	+	
Cirugía cardíaca previa	+	
Fragilidad	+	
Movilidad restringida y otras condiciones que podrían afectar al proceso de rehabilitación tras el procedimiento	+	
Sospecha de endocarditis		+
<b>Aspectos anatómicos y técnicos</b>		
Acceso favorable para el TAVI, transfemoral	+	
Acceso desfavorable (cualquiera) para TAVI		+
Secuelas de la radiación torácica	+	
Aorta de porcelana	+	
Presencia de injertos coronarios intactos que corren riesgo si se realiza una esternotomía	+	
Disparidad prevista entre el paciente y la prótesis	+	
Deformación torácica grave o escoliosis	+	
Poca distancia entre el ostium coronario y el anillo aórtico		+
Tamaño del anillo aórtico inadecuado para el TAVI	+	
Morfología de la raíz aórtica desfavorable para TAVI		+
Morfología valvular (bicúspide, grado de calcificación, tipo de calcificación) desfavorable para TAVI		+
Presencia de trombos en la aorta o el VI		+
Entidades cardíacas, además de la estenosis aórtica, que requieren que se considere una intervención concomitante		
EAC grave que requiere revascularización mediante CABG		+
Valvulopatía mitral primaria grave que se puede tratar quirúrgicamente		+
Valvulopatía tricuspídea grave		+
Aneurisma de la aorta ascendente		+
Hipertrofia septal que requiere miectomía		+

Fuente (reproducido con autorización de la editorial): Baumgartner H, Bax JJ, Falk V, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. Guía ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías. Rev Esp Cardiol [En línea]. 2018;71(2):110e16. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-eacts-2017-sobre-el-articulo-S0300893217308096>

Actualmente, el abordaje transcatóter está aprobado y sugerido en las guías de tratamiento de AHA/ACC y ESC/EACTS para pacientes con riesgo quirúrgico prohibitivo o alto de acuerdo a la valoración de un equipo multidisciplinario; para todos los demás pacientes con indicación de AVR, el uso de un abordaje tradicional quirúrgico es lo más apropiado de acuerdo a dicho consenso<sup>9,11</sup> Con la presentación de los estudios PARTNER II A y SURTAVI, las indicaciones para el uso de TAVR se expandieron a pacientes con riesgo intermedio. Los dos estudios. *Placement of AoRTic TraNscathetER Valves* – Colocación de Válvulas Aórticas Transcatéter, realizado por Edwards Lifesciences para evaluar la eficacia de su válvula transcatóter SAPIEN XT en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio, y *Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation* – Reemplazo Quirúrgico e Implantación de Válvula Aórtica Transcatéter de Medtronic para su válvula CoreValve, han demostrado que el procedimiento mínimamente invasivo resulta no inferior en resultados clínicos al abordaje quirúrgico en pacientes con riesgo intermedio de mortalidad perioperatoria.<sup>154,164</sup>

Aunque lo anterior no está descrito en las guías de tratamiento aún, la FDA (*Food and Drug Administration* – Administración de Alimentos y Medicamentos) expandió las indicaciones para las válvulas aprobadas en el mercado para pacientes con riesgo quirúrgico intermedio.<sup>165</sup> Posteriormente, con la publicación de los estudios PARTNER 3 y *Medtronic Evolut Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low Risk Patients*, la evidencia para el uso de estos dispositivos en pacientes de riesgo quirúrgico bajo propició la aprobación de la FDA para dicho grupo.<sup>12,152,153</sup> Aún existen varias ramas y subgrupos de estos estudios con poblaciones específicas pendientes de reportar sus resultados. Con esto, aunque el uso de los dispositivos está aprobado para su uso, queda en el criterio clínico y la experiencia de los equipos multidisciplinarios la toma de decisiones informadas que beneficien al paciente y minimicen los riesgos asociados, esperando la publicación de los resultados pendientes o la realización de nuevos estudios controlados aleatorizados independientes que validen o refuten los hallazgos.

### 3.3.1 Reemplazo valvular aórtico quirúrgico (SAVR)

Dado a que el único tratamiento definitivo para la estenosis aórtica es el reemplazo valvular, al ser SAVR previamente el único procedimiento viable, las indicaciones para esta eran bastante directas: pacientes con EA severa sintomática o que comprometa la función ventricular sin otras causas contribuyentes, cuyos riesgos y comorbilidades sean considerados aptos para ser sometidos a SAVR por el facultativo y los beneficios sobrepasen los riesgos del procedimiento.

Actualmente, incluso con el desarrollo de TAVR, el reemplazo valvular quirúrgico sigue siendo el estándar de oro para el tratamiento de esta patología. El reemplazo valvular quirúrgico se recomienda en pacientes de riesgo quirúrgico leve o intermedio con estenosis aórtica severa sintomática (estadio D), pacientes asintomáticos con EA severa o muy severa (estadio C) con fracción de eyección < 50% sin otra causa que explique la falla cardíaca, o pacientes en estadio D o C que serán sometidos a cirugía cardíaca por cualquier otra indicación.<sup>9</sup> La edad del paciente al momento de la intervención es un factor importante a considerar; un punto de corte en 75 años es considerado actualmente en la literatura. Debajo de este punto, los pacientes deberían ser considerados para SAVR debido a la longevidad de los dispositivos utilizados en relación a la esperanza de vida promedio del paciente.<sup>11,162</sup> La fragilidad de los pacientes, un tema relativamente subjetivo en cuanto a su evaluación o cuantificación, es importante para la decisión, puesto que el abordaje quirúrgico con *bypass* cardiopulmonar puede representar una difícil recuperación y rehabilitación.<sup>136,166</sup>

La presencia de Válvula Aórtica Bicúspide es una indicación relativa de SAVR; además de la posibilidad de obstrucción de los orificios coronarios, los pacientes con VAB tienen una presentación más temprana de la sintomatología y no siempre tienen la cantidad de calcio óptima para el anclaje del esqueleto metálico de las válvulas sin sutura o transcáteter.<sup>60</sup>

### 3.3.1.1 Elección de abordaje y tipo de válvula

Clásicamente, SAVR implica un abordaje medial a través de una esternotomía mediana, anestesia general y circulación extracorpórea (*bypass* cardiopulmonar – BCP). Aunque este tipo de incisión y sitio de entrada es el estándar de oro para SAVR, el riesgo de lesión a estructuras colindantes en pacientes con esternotomías previas es alto, lo cual debe tomarse en cuenta para la toma de decisión respecto a la técnica a usarse.<sup>167</sup> Con la aparición de TAVR, el campo de la Cirugía Cardiovascular buscó técnicas quirúrgicas que brinden los mismos beneficios que las técnicas tradicionalmente utilizadas, disminuyendo la incidencia de complicaciones perioperatorias como hemorragia y necesidad de transfusión, minimizando la injuria a la integridad de la pared torácica, y con esto, el tiempo de recuperación postoperatorio, además de menor tiempo de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva y estancia hospitalaria en general.<sup>162,168</sup> Aunque el reemplazo valvular aórtico mínimamente invasivo (MIAVR) ha demostrado ser viable incluso en reintervenciones valvulares, con adecuada visualización de las estructuras necesarias, una de sus limitaciones es la incapacidad de realizar otros procedimientos como *bypass* coronario (CABG por sus siglas en inglés, *Coronary Artery Bypass Graft*).<sup>168</sup>

Para MIAVR existen varias técnicas de esternotomías modificadas que pueden brindar la misma facilidad de intervención al cirujano que una esternotomía convencional; sin embargo, técnicas menos invasivas basadas en minitoracotomías también están descritas. Aunque en las técnicas convencionales la canulación de los vasos para el BCP se hace con visión directa en el campo quirúrgico, en algunas de estas técnicas con incisiones mínimas la canulación venosa puede realizarse a través de los vasos femorales para permitir mayor acceso para el reemplazo en sí.<sup>167</sup> Válvulas aórticas “sin sutura” (SuAVR – *sutureless aortic valve replacement*), las cuales pueden anclarse al anillo aórtico fácilmente con el uso de únicamente 3 suturas, han demostrado ser de utilidad en abordajes mínimamente invasivos en SAVR.<sup>162,167</sup> Aunque tienen alguna similitud con las prótesis utilizadas en TAVR, la técnica necesaria para su inserción se basa en la cirugía convencional, por lo que el uso de BCP es necesario. Sin embargo, su uso sí permite menor tiempo de BCP y necesidad de transfusión de hemoderivados durante el procedimiento.<sup>162,169</sup>

Dos grupos de válvulas convencionales dividen la decisión de la prótesis a elegir: válvulas biomecánicas y válvulas mecánicas. Cada una tiene indicaciones y desventajas que favorecen la elección de una sobre otra en pacientes determinados.<sup>162,167</sup> Para pacientes menores de 60 – 70 años, el uso de válvulas mecánicas es usualmente sugerido. La longevidad de estas válvulas, en combinación con la esperanza de vida teórica del paciente, favorece esta decisión, disminuyendo el riesgo de reintervención debido a SVD.<sup>162,167,170</sup> Sin embargo, estas válvulas requieren anticoagulación permanente, por lo que el riesgo de hemorragia es elevado en poblaciones mayores especialmente, y, por el contrario, si la terapia anticoagulante es subóptima, el riesgo de trombosis es igualmente deletéreo.<sup>162</sup>

Las válvulas biológicas, por el contrario, tienen la desventaja de sufrir de SVD sin la indicación de anticoagulación permanente en todos los pacientes y menor riesgo de trombosis valvular (aunque este nunca es nulo).<sup>162,167,171</sup> Aunque varía dependiendo de la válvula particular, se ha encontrado una relación inversa entre la edad del paciente y la longevidad de la válvula biológica.<sup>162</sup> Algunos estudios han reportado una vida útil de estas válvulas de 12 a 14 años, con un promedio de 15 años en pacientes de edad avanzada.<sup>162,170</sup> Previamente las válvulas biológicas implantadas con mayor frecuencia poseían un anillo de implantación y *stent* que permiten mantener la integridad del material biológico que compone las válvulas. Sin embargo, estudios hemodinámicos han demostrado que estas estructuras paravalvulares pueden obstruir en algún grado el orificio valvular efectivo, continuando así con la afección a la hemodinámica valvular de la patología original. Por esta razón, el desarrollo de válvulas *stentless* (sin *stent* o

sin soporte) que permiten su fijación sin estas estructuras de soporte permiten una mejor hemodinámica final y, en caso de ser necesario, facilitan la implantación de una válvula-en-válvula (*valve-in-valve*, nombre descrito del procedimiento) en caso de reestenosis.<sup>167,168,170</sup> Sin embargo, estas válvulas parecen tener un peor desempeño en cuanto a degeneración estructural, sufriendo daños antes que válvulas con *stent*.<sup>168</sup>

### 3.3.2 Reemplazo valvular aórtico transcathéter (TAVR)

El reemplazo valvular aórtico transcathéter (TAVR) es una técnica de intervención estructural mínimamente invasiva, avalada como tratamiento alternativo al reemplazo valvular quirúrgico convencional. Un dispositivo protésico valvular, con valvas elaboradas de tejido pericárdico bovino o porcino, soportadas por un esqueleto o estructura de aleación metálica, se utiliza como reemplazo para la válvula nativa sin necesidad de escisión de esta. La prótesis es colocada al final de un catéter diseñado especialmente con este fin, el cual es introducido por un sitio de acceso vascular apropiado. Por medio de fluoroscopia y TEE se evalúa la posición de la prótesis respecto al anillo aórtico; una vez ésta se encuentra en la posición anatómica favorable, un sistema de colocación expande la válvula contraída en el catéter, ya sea a través de un balón expandible, un despliegue automático del esqueleto metálico al ser liberado de la vaina, o un despliegue controlado mecánicamente por el mismo sistema de entrega.<sup>1</sup>

Debido a la creciente y reciente evidencia de estudios aleatorizados grandes y revisados por pares que describen resultados favorables para el uso de TAVR en diferentes grupos poblacionales, las indicaciones de este procedimiento no son del todo precisas. Las guías de tratamiento, actualizadas por AHA/ACC y ESC/EACTS en 2017, aún no cuentan con recomendaciones que avalen el uso de los dispositivos transcathéter en pacientes de riesgo intermedio y bajo, aunque estos ya cuentan con la aprobación para su comercialización en dichos subgrupos de pacientes en los mercados europeo y estadounidense.<sup>10-12</sup> Las recomendaciones actuales de dichas sociedades cardiológicas, entonces, avalan el uso de TAVR en pacientes con indicaciones de reemplazo valvular aórtico (estenosis aórtica sintomática severa o asintomática severa que comprometa la función ventricular, es decir estadios C y D) con riesgo quirúrgico alto o prohibitivo y sin otra indicación de cirugía cardiovascular convencional paralela por un problema diferente.<sup>9-11</sup>

A partir de la aprobación de la FDA para el uso comercial de las válvulas transcathéter en pacientes con riesgo quirúrgico alto, las ventajas de esta técnica motivaron a la búsqueda de implementación y aprobación de dicho abordaje en grupos de pacientes cada vez más amplios.

Desde un tiempo de recuperación relativamente corto y una disminución en el costo y tiempo de estancia hospitalaria postoperatoria, TAVR ha demostrado tener varias ventajas frente a las técnicas quirúrgicas convencionales. En un estudio retrospectivo que evaluó una base de datos de pacientes publicada por el Departamento de Salud de Estados Unidos se describió una tendencia hacia una estancia hospitalaria más corta en pacientes sometidos a TAVR en comparación a SAVR. Además, los pacientes que recibieron la intervención transcatóter tenían mayor probabilidad de ser dados de alta a casa, mientras aquellos que fueron sometidos a reemplazo quirúrgico convencional requerían de cuidados especializados y de rehabilitación.<sup>8</sup>

Durante intervenciones quirúrgicas se ha evidenciado un aumento en el estrés oxidativo y atenuación de la capacidad reductora del organismo; en SAVR, el uso de circulación extracorpórea predispone a este estado proinflamatorio, incluyendo una elevación en especies reactivas de oxígeno (ROS).<sup>172-174</sup> En TAVR, sin embargo, el uso de circulación extracorpórea no es necesario, por lo que puede presumirse existe un menor riesgo de inducción de estrés oxidativo y menor inflamación sistémica. Algunos estudios pequeños han hecho evaluaciones comparativas entre los dos principales grupos TAVR y SAVR, y el estrés oxidativo perioperatorio, sugiriendo la existencia de una asociación entre el primer abordaje y menor aumento de los niveles de ROS, además de estancias hospitalarias más cortas.<sup>173-175</sup>

Otra de las consecuencias del abordaje quirúrgico convencional y el uso de BCP es la injuria miocárdica por isquemia/reperfusión. En algunos estudios se ha sugerido que los pacientes que reciben TAVR tienen una menor incidencia de infarto agudo al miocardio que aquellos que son sometidos a SAVR; uno de estos estudios, encontró que, a pesar de ello, los pacientes que son sometidos a algún tipo de revascularización coronaria (ya sea percutánea o híbrida, es decir, por abordaje quirúrgico convencional) concomitante al reemplazo valvular transcatóter tenían mayor índice de reincidencia de hospitalización en 12 meses.<sup>176,177</sup>

Los resultados del estudio PARTNER 3 mencionan 3 principales conclusiones: primero, el uso de TAVR (válvula SAPIEN 3) a través de acceso femoral en pacientes con riesgo quirúrgico bajo demostró ser superior a SAVR en cuanto a muerte, eventos cerebrovasculares y rehospitalización, a 1 año posterior al procedimiento. La segunda conclusión importante fue que, en dicho grupo de pacientes, TAVR demostró menor riesgo de asociarse a fibrilación auricular, estancias hospitalarias más cortas (4 días menos en promedio) y menor asociación a muerte o resultados deficientes de la terapia (medido a través del KCCQ score – *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, un cuestionario de autoevaluación validado para la medición de

resultados en tratamientos experimentales y ensayos clínicos relacionados a falla cardíaca y cardiopatías). Por último, TAVR demostró una disminución de la clase funcional NYHA y mejoría de la sintomatología con mayor rapidez que SAVR, aunque a 1 año de la intervención los resultados eran semejantes y ninguno mostró superioridad.<sup>178</sup> El estudio equivalente para las válvulas CoreValve (*Evolut Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation in Low Risk Patients*) tuvo resultados comparables a los mencionados en PARTNER 3, con superioridad en cuanto a complicaciones, aunque presentando mayor riesgo de necesidad de colocación de marcapasos permanente que los pacientes que recibieron cirugía.<sup>153</sup>

Aunque las conclusiones de estos estudios resultan revolucionarias, deben existir algunas reservas en cuando a sustituir por completo el uso de SAVR de acuerdo a las indicaciones actuales. Ambos estudios cuentan con importantes limitaciones en cuanto a la población incluida dentro del estudio; la edad promedio de los pacientes para ambos ensayos clínicos fue de 74 años, además de excluirse a pacientes con otras anomalías anatómicas (BAV), indicaciones para cirugía cardíaca convencional o acceso femoral no viable.<sup>178,179</sup> Con estas limitaciones, los estudios no son representativos de la totalidad de la población de pacientes con riesgo quirúrgico bajo, por lo que es necesario proceder con precaución al intentar generalizar los hallazgos mencionados.

Si bien aún no se incluye en las últimas guías de tratamiento elaboradas en conjunto con AHA, en 2017 el Colegio Americano de Cardiología - ACC publicó un consenso de expertos respecto a la toma de decisión en pacientes considerados para TAVR. Dicho documento fue elaborado como una continuación de las guías publicadas en 2014, incluyendo toda la información disponible hasta el momento de su publicación para la consideración de un paciente con indicación de AVR a reemplazo transcatóter; sin embargo, no existe ninguna modificación concreta del riesgo quirúrgico y la decisión de TAVR versus SAVR.<sup>138</sup> Con toda la información disponible, el equipo multidisciplinario y el paciente deben tomar la decisión en base a su experiencia, las herramientas disponibles y las preferencias particulares del paciente.

### 3.3.2.1 Elección de tipo de válvula y sitio de abordaje

Actualmente existen 3 diferentes sistemas de válvula aprobados para su uso comercial, de acuerdo con su estado de aprobación por la FDA: Sapien de Edwards Lifesciences, CoreValve Evolut de Medtronic, y Lotus de Boston Scientific Corporation.<sup>180</sup> Cada una de estas tiene particularidades importantes en cuanto a sus propiedades, materiales, el sistema de colocación y fijación, tamaños disponibles y las características hemodinámicas. La decisión del

tipo de válvula a utilizarse en un caso determinado debe tomar en cuenta dos factores: 1. características anatómicas del paciente como altura de los orificios coronarios, existencia de válvulas protésicas *in-situ* (procedimiento denominado *valve-in-valve*), cantidad de calcio presente en la válvula nativa; y 2. tamaño del orificio y anillo aórticos en comparación a los tamaños de válvulas disponibles.<sup>138</sup> Debido a la disponibilidad limitada de una u otra, no todos los programas de TAVR cuentan con el entrenamiento o la destreza necesaria para la implantación de un tipo particular de válvula, y pueden elegir no utilizar todas las válvulas disponibles o iniciar un programa de entrenamiento para introducirla.<sup>181</sup>

Debido a la falta de evidencia previa, el estudio CHOICE (*Randomized Comparison of Transcatheter Heart Valves in High Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: Medtronic CoreValve Versus Edwards SAPIEN XT*), desarrollado por la Asociación Americana de Cardiología – ACC, tuvo como objetivo principal la comparación de los dos sistemas de válvulas transcáteter disponibles en el mercado. En el reporte de resultados a 1 año no se evidenciaron diferencias significativas entre ambos sistemas valvulares; la mortalidad fue comparable entre ambas válvulas, así como otros parámetros clínicos medidos.<sup>182</sup> Actualmente se está a la espera del reporte de resultados de seguimiento a 5 años del mismo estudio. En última instancia, la decisión de qué tipo de válvula utilizar en un paciente una vez han sido considerados los factores antes mencionados dependerá del equipo multidisciplinario, su destreza, comodidad y preferencias respecto a las prótesis disponibles.<sup>138</sup>

El primer prototipo implantado en humanos en 2002 fue un precursor de la válvula SAPIEN de Edwards. Actualmente en su tercera generación (SAPIEN 3 y 3 Ultra), esta válvula consiste en 3 valvas de pericardio bovino montadas en un esqueleto de cobalto y cromo. Tiene 4 tamaños (diámetro): 20, 23, 26 y 29 mm.<sup>183</sup> En la parte ventricular, orientada hacia el tracto de salida, la válvula tiene un faldón fabricado de tereftalato de polietileno (PET) para dirigir el flujo, y otra orientada hacia la cara aórtica que reduce el riesgo de fuga paravalvular.<sup>184</sup> Al momento del procedimiento, la estructura valvular es comprimida sobre un balón expandible por un dispositivo de compactación específico del sistema.<sup>1</sup> Una de las particularidades de este sistema es el uso de un marcapasos temporal durante la colocación de la válvula; para evitar la embolización de la válvula es necesario disminuir transitoriamente el gasto cardíaco, por lo que se utiliza el marcapasos para una estimulación ventricular rápida, usualmente en 180 – 220 latidos por minuto.<sup>1,185</sup> Debido a esto, arritmias y anomalías de conducción son frecuentes complicaciones, por lo que es frecuente la necesidad de marcapasos permanente.<sup>1,183</sup> Esta válvula no es recapturable, lo cual debe considerarse al momento de la toma de decisión.<sup>180</sup> Su

aprobación comercial para pacientes de riesgo quirúrgico alto y prohibitivo se dio en 2014; actualmente, SAPIEN 3 está aprobada para su uso en pacientes con riesgo quirúrgico bajo.<sup>12,183</sup>

La otra válvula con mayor tiempo en el mercado es el sistema CoreValve Evolut, de Medtronic. A diferencia del sistema SAPIEN, Evolut R y PRO (su iteración más reciente) consiste en tejido pericárdico porcino montado en un esqueleto auto expandible de nitinol, una aleación de níquel y titanio. Esta válvula tiene 4 tamaños: 23, 26, 29 y 34 mm.<sup>1,183</sup> Un faldón de pericardio recubre la porción ventricular del *stent* de nitinol para prevenir flujo paravalvular.<sup>1</sup> Por su estructura tubular auto expandible esta válvula no es necesario el uso de marcapasos; además, este sistema permite la recaptura de la válvula siempre que no se haya liberado más allá del 80% del total dentro del orificio aórtico.<sup>184</sup> Recibió la aprobación comercial para pacientes de riesgo quirúrgico alto y prohibitivo en 2015, y para riesgo quirúrgico bajo en 2019.<sup>12,183</sup>

La válvula más reciente en recibir aprobación de la FDA es el sistema Lotus de Boston Scientific. Este sistema consiste en una trenza de nitinol soportando 3 valvas de pericardio bovino. La ventaja principal de este sistema es su capacidad de ser completamente desplegada y poder recapturarse y reposicionarse previo a su liberación en el sitio de colocación, siendo la única válvula en tener esta característica en el mercado. Actualmente tiene 3 tamaños: 23, 25 y 27 mm.<sup>183,184</sup> Los resultados del estudio REPRISE III, el cual comparó la válvula Lotus expandible a través de un sistema mecánico con el sistema CoreValve en pacientes de riesgo quirúrgico alto, demostraron la eficacia comparable del primer sistema, además de mostrar una reducción en la incidencia de reflujo paravalvular.<sup>186</sup> La FDA aprobó el uso del sistema Lotus en pacientes de riesgo quirúrgico alto en 2019, siendo así la tercera válvula en recibir aprobación para su comercialización general.<sup>187</sup>

El sitio de acceso vascular es otro aspecto a tomar en cuenta al considerar a un paciente para TAVR. Los sistemas de entrega de las válvulas (catéteres y vainas) tienen diámetros específicos por la existencia de mecanismos activos que permiten el despliegue de las válvulas o el balón de expansión. Por ello, un mínimo de diámetro para el sitio de acceso está establecido para cada sistema de despliegue, con la finalidad de no interrumpir por completo el flujo sanguíneo hacia la extremidad elegida para el procedimiento.<sup>1</sup> El primer caso de colocación de TAVR se realizó a través de un abordaje transeptal; sin embargo, posteriormente se inició el uso de un acceso transfemoral que permitía ingreso directamente al sistema arterial. El calibre de los sistemas de entrega de los primeros prototipos era considerable, lo cual condujo a otras complicaciones vasculares. El abordaje transapical, aunque parecía una solución a esto, fue

desvirtuado debido a mayor morbimortalidad con este acceso.<sup>188,189</sup> Múltiples complicaciones como lesión miocárdica, anormalidades dinámicas de la pared, riesgo incrementado de hemorragia y arritmias ponen en desventaja a este sitio de acceso. Además, se ha reportado mayor incidencia de falla renal con este abordaje. En la actualidad, aunque algunos sitios realizan altos volúmenes de TAVR con este abordaje, se sugiere únicamente utilizarlo en caso de no existir otra alternativa para acceso vascular.<sup>190</sup>

Otra alternativa inicial al acceso transfemoral resultó el acceso directo a la aorta. A través de una disección quirúrgica es posible aislar un sitio de acceso con visualización directa de la aorta, permitiendo la inserción de sistemas de entrega de calibres gruesos sin problema.<sup>190</sup> Aunque esto se puede conseguir a través de una toracotomía o esternotomía, resultando en un procedimiento más invasivo, la canulación a través de un acceso supraesternal también es posible.<sup>190,191</sup> Aunque este abordaje no es usual, resulta una solución anatómicamente viable con buena experiencia de parte de varias instituciones, con buen acceso vascular sin incurrir en mayor invasión quirúrgica.<sup>191</sup>

El abordaje transaxilar / subclavio (SCA) ha sido evaluado como otra opción al acceso transfemoral. En un estudio comparativo con el acceso transfemoral, el abordaje SCA demostró ser comparable en resultados clínicos; tanto el tiempo de procedimiento como la incidencia de complicaciones fueron similares en ambos grupos del estudio.<sup>192</sup> Aunque es posible realizar una punción transcutánea, usualmente este abordaje también requiere una disección quirúrgica para obtener visualización directa de la arteria a canular. Además, debe valorarse el uso en pacientes en quienes se ha utilizado la arteria mamaria interna para la realización de CABG, puesto que pueden predisponerse a complicaciones vasculares por la oclusión de la arteria subclavia con el sistema introductor.<sup>190,193</sup> Aunque existe evidencia publicada que reporta el uso de otros sitios como acceso carotideo, braquiocefálico, la experiencia con estos abordajes es únicamente experimental.

El sitio de acceso predilecto es, por ende, la arteria femoral. Esta ruta es la más común y, en quienes es viable, se asocia a menor incidencia de complicaciones. Es posible realizar el abordaje a través de punción percutánea, únicamente con anestesia local. Para su evaluación previa al procedimiento, es necesaria la obtención de imágenes tomográficas y una reconstrucción tridimensional que permita evaluar a qué altura existen obstrucciones.<sup>193</sup>

### 3.4 Manejo médico sintomático y su utilidad en la actualidad

Como se ha discutido en secciones anteriores, la mortalidad en pacientes con estenosis aórtica severa incrementa con el inicio de presentación de los síntomas, teniendo un pronóstico reservado en aquellos pacientes en quienes no se realiza una intervención valvular pronta. Se han buscado terapias farmacológicas que ayuden a detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. Diferentes blancos de la cadena fisiopatológica de la estenosis aórtica se han propuesto como posibles puntos de entrada para su tratamiento, aunque aún existen incógnitas al respecto.

Dado a que existe una relación cercana entre la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica y la estenosis aórtica fibrocalcificante, se ha estudiado el uso de estatinas como moduladores de la deposición activa de colesterol y función osteoblástica en el tejido valvular. Múltiples estudios han buscado asociar el uso de estos fármacos a menor progresión de EA; sin embargo, la evidencia ha resultado contradictoria, pareciendo tener poco o escaso efecto sobre la producción de Lipoproteína A y los procesos de calcificación valvular.<sup>80,194</sup> Además, es posible que el tiempo de instauración de la terapia con estatinas tenga alguna influencia sobre los resultados, siendo más efectiva con un inicio temprano, cuando el nivel de calcificación es menor. Las guías actuales no recomiendan el uso de estatinas como una alternativa terapéutica en estenosis aórtica, aunque no existe evidencia que contraindique su uso.<sup>194</sup>

La reducción de la lipoproteína A parece tener un papel más esperanzador en detener la progresión de EA. Un inhibidor de la síntesis hepática de dicha lipoproteína, ISIS-Apo(a)<sub>Rx</sub>, está siendo estudiado actualmente para esta finalidad.<sup>194</sup> Aunque los beneficios de la niacina en la reducción de lipoproteína A están demostrados, ésta no mostró beneficio en evitar la progresión de enfermedad aterosclerótica.<sup>195</sup> Los inhibidores de PCSK9, una enzima reguladora de la adhesión de lipoproteínas a la membrana celular, parecen tener efectos sobre los niveles de (Lp[a]); además, este receptor parece fomentar directamente la calcificación de las células intersticiales valvulares. Sin embargo, estas terapias aún están en evaluación en ensayos clínicos, por lo que no es posible confirmar su eficacia.<sup>28,194</sup>

Como se describió previamente, en EA se ha observado una asociación inversa entre desmineralización ósea y deposición de calcio valvular. Se ha hipotetizado que el uso de fármacos designados para el tratamiento de osteoporosis y anomalías del metabolismo del calcio y fósforo pueden resultar efectivos. Estos incluyen bisfosfonatos e inhibidores de factor nuclear  $\kappa$ -B. Aunque se han hecho algunos estudios que evalúan los efectos en el calcio valvular en

pacientes con osteoporosis, no se cuenta con estudios prospectivos que evalúen el uso y efecto sobre EA de estos fármacos en pacientes sin dicha condición ósea.<sup>194</sup> Los inhibidores de la enzima DPP-4, que parece fomentar la calcificación del tejido valvular a través de la señalización de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), están siendo estudiados como protectores para la calcificación en EA.<sup>50</sup>

Si bien previamente se sugería un control conservador de la tensión arterial debido a la posibilidad de una reducción marcada del gasto cardíaco en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, los efectos deletéreos de una presión sistólica elevada sobre el miocardio y su remodelación han modificado esta conducta. Actualmente, el uso de medicamentos antihipertensivos, y específicamente inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, está recomendado por las guías de tratamiento como el único régimen farmacológico con evidencia documentada comprobada que aporta un beneficio en EA. La protección miocárdica de los medicamentos inhibidores del sistema RAA es importante para ralentizar la remodelación ventricular sobrevenida por el efecto de sobrecarga y modificación hemodinámica de la obstrucción.<sup>194</sup>

En la actualidad existe escasa evidencia del manejo médico en pacientes sin intervención quirúrgica. De acuerdo con un estudio realizado en pacientes bajo tratamiento médico que fueron referidos a evaluación para tratamiento quirúrgico o intervencionista, pero rechazaron el tratamiento o fueron diferidos por decisión del equipo multidisciplinario, la información proveída no esclarecía suficientemente las razones del manejo médico paliativo. Además, se evidenció conflicto entre ello y lo reportado por los médicos, que indicaban que las preferencias de los pacientes eran la principal razón para el tratamiento médico. Para los pacientes que recibirán este tratamiento, los autores recomiendan la instauración o consulta a una unidad de Cuidados Paliativos que permita a los pacientes tener una mejor calidad de vida, sin ignorar la necesidad de brindar mejor educación y acompañamiento al paciente.<sup>196</sup>



## **CAPÍTULO 4**

### **ANÁLISIS**

La estenosis valvular aórtica representa una de las más importantes afecciones cardiovasculares en la actualidad, siendo la tercera patología con mayor incidencia y la segunda indicación para cirugía cardiovascular. Previamente, la estenosis valvular aórtica se consideraba un evento degenerativo casi normal e inevitable en el proceso de envejecimiento. Dada su prevalencia y los avances en el tratamiento e intervención para esta patología, la comprensión actual de dicho concepto y sus bases fisiopatológicas es mucho más amplia y fundamentada. Si bien sí existe una correlación entre los grupos etarios y la prevalencia, se conoce que no es un proceso invariable del envejecimiento, sino más bien una entidad fisiopatológica celular y molecular regulada y modificada por diversos factores de riesgo.

El perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con estenosis valvular aórtica está ampliamente descrito en la literatura; la prevalencia muestra un aumento directamente relacionado con la edad, con un incremento hasta del 10% en pacientes mayores de 80 años; por otra parte, la prevalencia de EA en hombres es mayor que en mujeres. Se ha encontrado mayor riesgo de EA en pacientes de origen caucásico en comparación a otros grupos étnicos; sin embargo, las poblaciones incluidas en estos estudios son eminentemente caucásicas, no existiendo descripciones epidemiológicas detalladas en grupos poblacionales latinoamericanos. La descripción de estos datos específicos resulta de utilidad en la prevención primaria, además de permitir la adaptación de terapias e intervenciones de acuerdo a las necesidades específicas de estos grupos.

A pesar de encontrarse similitudes con la fisiopatología de la aterosclerosis, la calcificación valvular en la estenosis aórtica tiene algunas diferencias importantes, algunas de las cuales aún no se establecen concretamente, y que tienen implicaciones en el posible tratamiento de esta entidad patológica. Dentro de las diferencias observadas en años recientes en los pacientes con EA, los hombres parecen tener un proceso de calcificación valvular, mientras las mujeres sufren remodelación fibrocalcificante, con menor deposición de calcio, pero un nivel de obstrucción equivalente a la evidenciada en hombres, lo cual hace pensar que existe un componente de fibrosis en el tejido valvular. De acuerdo a varios estudios in vitro y en animales se teoriza que las diferencias entre ambos sexos radican en componentes hormonales. Aunque existen observaciones de menor riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal postmenopausia y se ha sugerido la posibilidad del uso

de estrógenos como protectores para EA y otras patologías, existe también evidencia que rechaza esta hipótesis. Hasta ahora, ninguno de los posibles blancos hormonales ha sido comprobado como efectivos en la prevención de desarrollo, progresión y tratamiento de la EA.

Otra diferencia importante es la mecánica valvular y hemodinámica en la iniciación y progresión de la estenosis aórtica. La morfología normal de la válvula aórtica, la raíz aórtica y el tracto de salida ventricular izquierdo permiten una hemodinámica normal, y aunque existe un flujo turbulento retrógrado en las valvas, este es fisiológico. Sin embargo, cuando existe una lesión mínima que interrumpe o afecta este flujo se inicia un ciclo de realimentación que amplifica la afectación valvular y fomenta la inflamación local, lo cual a su vez encamina hacia la calcificación y fibrosis valvular. Todo este proceso es de particular importancia en la iniciación y progresión de la EA en pacientes con válvula aórtica bivalva, teniendo una hemodinámica alterada por la forma oval del orificio aórtico. De igual manera, la hipertensión parece incrementar la fuerza de tensión experimentada por el tejido valvular, lo cual induce los mismos mecanismos descritos. Si bien el tratamiento farmacológico con medicamentos antihipertensivos no parece tener efectos directos sobre la EA, el control adecuado y riguroso de la hipertensión evita la amplificación de la lesión y los efectos protectores de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el miocardio benefician al paciente.

Aunque la Diabetes Mellitus es un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y coronarias, y existe una asociación descrita entre la primera y estenosis aórtica, los mecanismos en los que influye en EA no se conocen con exactitud. La DM parece alterar la capacidad de adaptación ventricular de manera perniciosa, por lo que los pacientes con EA y diabetes sufren una menor regresión de los cambios mal adaptativos después de ser sometidos a reemplazo valvular. Otra de las particulares es la evidencia que un aumento en la expresión génica de DPP-4 en el tejido valvular de pacientes sometidos a SAVR. Estos receptores parecen activar sistemas de señalización celular que fomentan la calcificación valvular. Si bien puede pensarse que los inhibidores de DPP-4 utilizados en el tratamiento de DM pueden ser beneficiosos en pacientes con EA, su uso aún se encuentra en estudio.

Como se mencionó previamente, la estenosis valvular aórtica se reconoce ahora como un proceso patológico celular y molecular activo y regulado. La literatura actual propone la división de la fisiopatología en dos diferentes etapas, una fase inicial o inflamatoria y una fase de progresión o calcificación. Estos eventos, sin embargo, son secuenciales y cíclicas, de tal forma que una vez se inicia la lesión el proceso continuará amplificando sus efectos en el tejido

valvular. Durante la fase de iniciación, la lesión endotelial juega un papel importante. Factores que afecten la biomecánica valvular propician una lesión en el tejido valvular, lo cual genera una reacción inflamatoria local. Con esto, las células inflamatorias e intersticiales liberan quimiocinas y citocinas que amplificarán la respuesta. Al existir, además, una lesión endotelial, lipoproteínas de baja densidad y A se depositan en el tejido, lo cual a su vez fomenta la atracción de más células inflamatorias.

Con la atracción de células inflamatorias no solamente se perpetúa la respuesta inflamatoria, sino muchas de estas sufren cambios para diferenciarse en otros linajes celulares pro osteogénicos, o bien inducen estos cambios en células valvulares intersticiales locales. Con esto, las propias células de la matriz extracelular valvular trabajan activamente en la remodelación del medio y deposición de calcio en la matriz. Si bien todos estos procesos celulares activos parecen tener potenciales blancos terapéuticos, hoy en día ninguna terapia farmacológica ha demostrado tener suficientes beneficios en los pacientes con estenosis valvular aórtica o en riesgo de esta.

Debido a la manera silente en que inicia la lesión valvular, el diagnóstico de EA resulta complejo en sus etapas iniciales. La presentación de síntomas sugestivos de estenosis valvular aórtica implica para el paciente un pronóstico sombrío, por lo que su diagnóstico temprano es de vital importancia para la toma de decisión respecto al momento de intervención y prevención de complicaciones o mortalidad por EA. Durante el inicio de la enfermedad, únicamente un clínico acucioso que realice un examen físico minucioso podrá dar indicios de una patología valvular. Aunque existe el paradigma del uso del examen físico dirigido y la historia clínica como principales pilares de la detección de patologías, en el caso de la EA estas resultan insuficientes, y es necesario el uso de ayudas paraclínicas y estudios de imagen para confirmar el diagnóstico. Además, para la subsiguiente toma de decisiones respecto al tratamiento y momento oportuno de intervención es necesario estadificarla y conocer grado de compromiso hemodinámico.

Los tres síntomas cardinales de estenosis aórtica son angina, síncope y disnea o síntomas de falla cardíaca congestiva. Una vez alguno de estos aparece, el pronóstico para el paciente empeora drásticamente, evidenciándose una supervivencia promedio de 2 a 6 años. Dada la alta mortalidad en pacientes con EA sintomáticos, aquellos en quienes se sospeche enfermedad valvular o tengan confirmado el diagnóstico y persistan asintomáticos debe darse un amplio plan educacional durante el seguimiento que les permita reconocer los riesgos de no asistir o llevar un control riguroso de su condición, así como los signos que deben hacerles

consultar de manera urgente en caso de presentarse cambios o síntomas. El cuadro clínico con peor pronóstico es la presentación de síntomas de falla cardíaca. En quienes presentan angina o síncope una disminución del flujo coronario o cerebral parecen ser los causantes de ello. Sin embargo, sintomatología de falla cardíaca en pacientes con EA sugieren un compromiso hemodinámico importante, con remodelación del miocardio y adaptación ventricular izquierda para compensar la obstrucción en el tracto de salida y orificio aórtico. Con ello, los pacientes que presentan estos cambios tienen un peor pronóstico aún después de ser sometidos a recambio valvular.

El ecocardiograma transtorácico (TTE) es el estándar de oro para el diagnóstico de EA actualmente. La facilidad del uso de esta modalidad de imagen en la evaluación de la morfología cardiovascular (anatomía valvular, tamaño de las cámaras cardíacas, grosor de la pared ventricular, anomalías como trombos, masas, vegetaciones y otras alteraciones) y la hemodinámica valvular (flujo, velocidad, gradiente de presión, insuficiencia) siendo a la vez mínimamente invasivo resultan de gran utilidad en la práctica clínica. Todo paciente con sospecha de patología valvular debe ser remitido para la realización de TTE de acuerdo con las guías de práctica clínica. Dado a que resulta una herramienta fácilmente accesible, el uso del TTE también es de importante utilidad en cuidados críticos y departamentos de emergencia. En casos de descompensación aguda de cuadros de falla cardíaca secundarios a EA o con sospecha de ello, el ecocardiograma puede aportar nueva información, sobre todo si se posee un récord de información seriada durante el seguimiento del paciente.

Otras modalidades de imagen, como el TEE o ecocardiograma transesofágico resultan más invasivas sin aportar información nueva respecto al TTE. Por ello, existen indicaciones específicas para su uso. Sin embargo, se ha sugerido un efecto atenuante de la sedación utilizada durante el procedimiento en las mediciones, por lo que la severidad de la EA en TEE puede resultar en una subestimación de la afectación valvular real. Tanto en TTE o como en TEE, las principales mediciones son  $V_{m\acute{a}x}$  o velocidad máxima, PG o gradiente de presión y AVA o área valvular aórtica. De acuerdo con la práctica clínica actual, estos tres parámetros resultan suficientes para la estadificación de la EA en la mayoría de los casos en 4 categorías o estadios: leve, moderada, severa o muy severa. En los casos en los que existen valores discordantes para el grado (es decir, en aquellos pacientes en que una de las mediciones le otorgue un grado mayor al esperado de acuerdo a otro parámetro), el desarrollo de otros parámetros hemodinámicos e índices de medición ha sido propuesto. Sin embargo, el uso de estas mediciones, como el índice adimensional (DI o dimensionless index) o el índice de

contractilidad ventricular izquierda global, aún no está validado para uso en la práctica clínica convencional. El ecocardiograma de estrés resulta de gran ayuda en estos casos, siendo incluido su uso en las guías actuales de las sociedades cardiológicas únicamente para discernir el grado en caso de parámetros contradictorios.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética, aunque pueden medir los parámetros de estadificación de EA, no son la primera herramienta a la cual se debe recurrir. Si bien la tomografía sí forma parte de los exámenes paraclínicos prescritos durante la evaluación preoperatoria para la decisión de sitios de acceso, evaluación anatómica específica y elección de tipo de prótesis, la resonancia magnética resulta costosa y poco accesible, por lo que su uso en la práctica clínica resulta limitado. Otras herramientas típicamente descritas en otras patologías cardiovasculares como biomarcadores aún no tienen un papel protagónico en la EA. Los péptidos natriuréticos, específicamente NT-Pro BN, han demostrado su alta correlación con la afectación ventricular y mortalidad a 1 año, así como su descenso posterior al reemplazo valvular aórtico. Una de las utilidades esperadas para los biomarcadores es su uso en la toma de decisión del momento ideal para el reemplazo valvular, aunque hasta ahora ninguno de los estudios realizados ha sido suficientemente representativo para validar el uso en este ámbito.

Dada la implicación de la presentación de síntomas en el curso de la enfermedad y su relación con una alta mortalidad, la toma de decisión respecto al momento exacto de realización del reemplazo valvular aórtico resulta de especial importancia en la práctica. La evaluación integral del paciente, llevada a cabo por un equipo multidisciplinario de profesionales (incluyendo, pero no limitándose a, Cardiología, Cardiología Intervencionista, Cirugía Cardiovascular, Anestesiología), deberá llevar a decidir el momento oportuno de intervención, el tipo de intervención (abordaje quirúrgico o reemplazo percutáneo), tipo de prótesis y lugar de abordaje.

Uno de los avances más importantes en el tratamiento de la estenosis valvular aórtica es el desarrollo del reemplazo valvular aórtico transcatheter (TAVR). Esta técnica mínimamente invasiva ha demostrado su utilidad en pacientes con riesgo de mortalidad perioperatoria alto, aunque en la actualidad sus indicaciones se han expandido a grupos de riesgo intermedio y bajo. Su implementación, sin embargo, ha hecho la toma de decisión respecto al tratamiento de la EA mucho más complejo que lo conocido con anterioridad; aunque antes la decisión resultaba simple, sometiéndose a reemplazo valvular a aquellos pacientes sintomáticos con EA severa y riesgo quirúrgico intermedio o bajo, en la actualidad el uso de TAVR en dichos grupos

poblacionales también está descrito y aprobado. Por ende, el papel del equipo multidisciplinario tiene un mayor protagonismo, remitiéndose a sus experiencias individuales y en conjunto para valorar el beneficio específico de una terapia en un paciente determinado.

Aunque TAVR parece tener importantes ventajas para los pacientes frente a SAVR, su uso también tiene limitaciones que deben considerarse. Dado a que hace menos de 10 años se dio la primera aprobación para el uso comercial de TAVR, muchos de los datos esperados respecto a la durabilidad de las prótesis actualmente utilizadas (tercera generación) aún no han sido descritos. Por ende, en pacientes jóvenes que requieren reemplazo valvular todavía no se sugiere el uso de TAVR como técnica de primera elección. Además, una de las indicaciones ineludibles de SAVR es el requerimiento de otra intervención cardiovascular concomitante. La implantación quirúrgica de una prótesis valvular disminuye en los pacientes el riesgo de reflujo paravalvular, una de las complicaciones que se teme en TAVR.

Las actualizaciones más recientes de las guías de tratamiento emitidas por AHA/ACC y ESC/EACTS fueron publicadas en 2017; no fue hasta 2019, sin embargo, que la FDA aprobó el uso de TAVR para pacientes con riesgo quirúrgico intermedio y bajo, por lo que actualmente las guías aún no reflejan estos últimos avances en su implementación. Aunque se puede esperar que las próximas publicaciones de dichas agrupaciones científicas reflejen estos cambios, es casi seguro inferir que se reforzará el papel del equipo multidisciplinario o heart team en la toma de estas decisiones. Además, con la pluralidad de opciones disponibles y las implicaciones que tienen en la calidad de vida del paciente, la inclusión del paciente y sus preferencias en la toma de decisión por parte del equipo de especialistas valvulares ha cobrado importancia en la práctica clínica, y jugará un papel determinante conforme existan más opciones.

El próximo horizonte para TAVR y SAVR resultará la determinación de su utilidad en pacientes asintomáticos y sus implicaciones clínicas. Aunque previamente se describía que el riesgo de morbilidad de someter a los pacientes a una intervención quirúrgica resultaba mayor que el beneficio cuando aún no se presentan síntomas, con el desarrollo de estas técnicas percutáneas, así como técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y minitoracotomías que reducen el riesgo asociado a técnicas convencionales, ha surgido nuevamente la pregunta de las indicaciones ideales para el reemplazo valvular aórtico. Si bien existe evidencia que favorece la intervención temprana, se espera que otros estudios aleatorizados en curso refuercen y validen dicha información, expandiendo las indicaciones de AVR en la práctica clínica a pacientes asintomáticos.

## CONCLUSIONES

La estenosis valvular aórtica debe comprenderse como un proceso patológico celular y molecular activo y regulado, y no un proceso degenerativo ineludible del envejecimiento normal. Con ello, la existencia de factores de riesgo asociados como hipertensión arterial, diabetes mellitus, sexo masculino y grupos poblacionales específicos deben orientar a los facultativos a realizar exámenes físicos detallados y comprensivos que permitan la detección temprana de la estenosis valvular aórtica.

Dado a que el pronóstico y probabilidad de mortalidad se elevan considerablemente al momento de presentar síntomas, el seguimiento a intervalos regulares del paciente con estenosis valvular aórtica y la educación respecto a los síntomas y signos de la patología son esenciales para prevenir episodios de descompensación aguda y poder valorar oportunamente el reemplazo valvular aórtico. Si bien las guías de tratamiento resultan un apoyo para el clínico y el equipo multidisciplinario en el manejo y toma de decisión, resulta de vital importancia la valoración integral del paciente de acuerdo a la experiencia individual y en conjunto para la toma de decisiones oportunas que beneficien la paciente con estenosis valvular aórtica.

Si bien previamente el tratamiento quirúrgico era el único tratamiento definitivo disponible para la estenosis valvular aórtica, el desarrollo de TAVR como una alternativa para pacientes en quienes SAVR resulta en un riesgo de mortalidad perioperatoria importante ha ampliado la proporción de pacientes que reciben reemplazo valvular aórtico. Luego de la realización de estudios específicamente diseñados para comparar los resultados entre TAVR y SAVR en diferentes grupos poblacionales, TAVR está aprobado para su uso en pacientes con estenosis valvular aórtica severa sintomática con riesgo quirúrgico intermedio y bajo. Las indicaciones clínicas que favorezcan la decisión de una u otra aún no se determinan con total certeza; las guías de tratamiento actuales de las sociedades cardiológicas importantes, AHA/ACC y ESC/EACTS, aún no reflejan estas indicaciones. Por ende, el papel de los equipos multidisciplinarios o *heart team* en la toma de decisiones respecto al seguimiento, evaluación y tratamiento del paciente con EA resulta aún más importante hoy en día.

Actualmente existe escasa literatura publicada respecto a las características de los pacientes de grupos poblacionales latinoamericanos. Se desconocen, especialmente en Guatemala, las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con estenosis aórtica. Además, aún no se ha implementado el uso de reemplazo valvular aórtico transcatheter en el

país, por lo que se desconoce el beneficio real y utilidad en la población afectada por esta patología.

## RECOMENDACIONES

Aunque se ha investigado el uso de biomarcadores en la evaluación de la estenosis aórtica, es necesaria la realización de estudios aleatorizados representativos que permitan validar su uso en la práctica clínica actual como predictores del pronóstico del paciente. Esto de igual manera se extiende al desarrollo y validación de nuevas terapias farmacológicas para el manejo médico sintomático de la estenosis valvular aórtica, basadas en una comprensión detallada de los diferentes procesos moleculares y celulares involucrados en la génesis y progresión de la estenosis valvular aórtica.

El trabajo de equipos multidisciplinarios en la evaluación integral del paciente y la toma de decisiones ha demostrado su utilidad en el manejo de diversas patologías cardiovasculares, siendo una de ellas la estenosis valvular aórtica. Por ende, debe fomentarse esta modalidad en instituciones cardiovasculares especializada, permitiendo la colaboración de diferentes especialidades y subespecialidades médicas. Además, con la implementación del reemplazo valvular aórtico transcatóter, la sinergia entre la Cardiología Intervencionista y la Cirugía Cardiovascular deberá ser aún más cercana.

Debido a la falta de literatura médica que describa la prevalencia, factores de riesgo, características clínicas y epidemiológicas propias de las poblaciones latinoamericanas, se exhorta a los centros especializados en enfermedades cardiovasculares y entidades académicas a la realización de estudios descriptivos, tanto en Guatemala como en la región latinoamericana, que permitan conocer y adaptar los conocimientos respecto a tratamientos ya establecidos, aplicar nuevas terapias y desarrollar futuras perspectivas en el diagnóstico y manejo de los pacientes con estenosis valvular aórtica. La implementación en Guatemala de nuevas técnicas y terapias mínimamente invasivas, como TAVR, dependerá del interés en la comunidad científica por elevar la calidad de atención sanitaria basada en evidencia brindada a los pacientes.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lasala JM, Rogers JH. *Interventional procedures for adult structural heart disease*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014.
2. Goldman L, Schafer A. *Goldman-Cecil Medicine*. 25 ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015. 3024 p.
3. Mahmaljy H, Tawney A, Young M. *Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR/TAVI, Percutaneous Replacement)* [en línea]. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2020. [consultado 15 Abr 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431075/>
4. Daubert MA, Weissman NJ, Hahn RT, Pibarot P, Parvataneni R, Mack MJ, et al. Long-term valve performance of TAVR and SAVR: a report from the PARTNER I trial. *JACC Cardiovasc Imaging* [en línea]. 2017 Ene [consultado 15 Abr 2020];10(1):15–25. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.004
5. Passeri JJ, Elmariah S, Xu K, Inglessis I, Baker JN, Alu M, et al. Transcatheter aortic valve replacement and standard therapy in inoperable patients with aortic stenosis and low EF. *Heart* [en línea]. 2015 Ene [consultado 15 Abr 2020];101(6):463–71. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306737
6. Hu PP. TAVR and SAVR: current treatment of aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol* [en línea]. 2012 Ago [consultado 15 Abr 2020];6:125–39. doi: 10.4137/CMC.S7540
7. Barbash IM, Waksman R. Overview of the 2011 food and drug administration circulatory system devices panel of the medical devices advisory committee meeting on the Edwards SAPIENTM transcatheter heart valve. *Circulation* [en línea]. 2012 Ene [consultado 15 Abr 2020];125(3):550–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059873
8. Arora S, Strassle PD, Kolte D, Ramm CJ, Falk K, Jack G, et al. Length of stay and discharge disposition after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in the United States. *Circ Cardiovasc Interv* [en línea]. 2018 Sep [consultado 16 Abr 2020];11(9):1–9. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006929
9. 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. *Circulation* [en línea]. 2014 [consultado 16 Abr 2020]; 129(23):2440–2492 p. doi: 10.1161/CIR.0000000000000029

10. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [en línea]. 2017 [consultado 16 Abr 2020]; 135(25):1159–1195 . doi: 10.1161/CIR.0000000000000503
11. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* [en línea]. 2017 [consultado 16 Abr 2020];38(36):2739–86. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391
12. Food and Drug Administration. FDA expands indication for several transcatheter heart valves to patients at low risk for death or major complications associated with open-heart surgery [en línea]. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2019 [consultado 16 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-indication-several-transcatheter-heart-valves-patients-low-risk-death-or-major>
13. Lim WY, Ramasamy A, Lloyd G, Bhattacharyya S. Meta-analysis of the impact of intervention versus symptom-driven management in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* [en línea]. 2017 Feb 15 [consultado 16 Abr 2020];103(4):268–72. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309830
14. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Patología estructural y funcional*. 9 ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
15. Singh A, Steadman CD, McCann GP. Advances in the understanding of the pathophysiology and management of aortic stenosis: role of novel imaging techniques. *Can J Cardiol* [en línea]. 2014 Sep [consultado 16 Abr 2020];30(9):994–1003. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.008
16. Hervault M, Clavel M-A. Sex-related differences in calcific aortic valve stenosis: pathophysiology, epidemiology, etiology, diagnosis, presentation, and outcomes. *Struct Hear* [en línea]. 2018 Jan [consultado 16 Abr 2020];2(2):102–13. doi: 10.1080/24748706.2017.1420273
17. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. Evaluation and management of aortic stenosis for the emergency clinician: an evidence-based review of the literature. *J Emerg Med* [en línea]. 2018 Mar [consultado 16 Abr 2020];55(1):34–41. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.01.026
18. Côté N, Simard L, Zenses AS, Tastet L, Shen M, Clisson M, et al. Impact of vascular

- hemodynamics on aortic stenosis evaluation: New insights into the pathophysiology of normal flow-small aortic valve area-low gradient pattern. *J Am Heart Assoc* [en línea]. 2017 Jul [consultado 16 Abr 2020];6(7):1–10. doi: 10.1161/JAHA.117.006276
19. Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø Study. *Heart* [en línea]. 2013 Mar [consultado 16 Abr 2020];99(6):396–400. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302265
  20. Nasir K, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Detrano R, Lima JA, et al. Ethnic differences between extra-coronary measures on cardiac computed tomography: Multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* [en línea]. 2008 Mayo [consultado 17 Abr 2020];198(1):104–14. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.008
  21. Sritharen Y, Enriquez-Sarano M, Schaff H V., Casacalang-Verzosa G, Miller JD. Pathophysiology of aortic valve stenosis: is it both fibrocalcific and sex specific? *Physiology* [en línea]. 2017 Abr [consultado 17 Abr 2020];32(3):182–96. doi: 10.1152/physiol.00025.2016
  22. Tyebally S, Patel K, Raza S, Qudah T, Patel H, Primus C, et al. P2614 The effect of age on the prevalence of aortic stenosis in a large retrospective echocardiographic study. *Eur Heart J* [en línea]. 2017 Ago [consultado 17 Abr 2020];38:2014. doi: 10.1093/eurheartj/ehx502.p2614
  23. Small A, Kiss D, Giri J, Anwaruddin S, Siddiqi H, Guerraty M, et al. Biomarkers of calcific aortic valve disease. *Arterioscler Thombosis Vasc Biol* [en línea]. 2017 Feb [consultado 17 Abr 2020];37:623–32. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308615
  24. Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, Bogdanova M, Kostareva A, Stensløkken K, et al. Valve interstitial cells: the key to understanding the pathophysiology of heart valve calcification. *J Am Heart Assoc* [en línea]. 2017 Sep 22 [consultado 17 Abr 2020];6(9):1–23. doi: 10.1161/JAHA.117.006339
  25. Otto C, Bonow R. Valvular heart disease. a companion to Braunwald's heart disease. 4 ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2013.
  26. Nichols R, Harvey WP, Waller BF, Cardiology P. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors - a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* [en línea]. 1991 Dic [consultado 18 Abr 2020];14:995–9. Disponible en: [http://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary\\_wiley\\_com/doi/epdf/10.1002/clc.4960141210](http://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/epdf/10.1002/clc.4960141210)

27. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* [en línea]. 2006 Sep [consultado 18 Abr 2020];368(9540):1005–11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8
28. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of aortic stenosis and future perspectives for medical therapy. *Cardiol Clin* [en línea]. 2019 Nov [consultado 18 Abr 2020];38(1):1–12. doi: 10.1016/j.ccl.2019.09.010
29. Lee JM, Park S-J, Lee S-P, Park E, Chang S-A, Kim H-K, et al. Gender difference in ventricular response to aortic stenosis: insight from cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One* [en línea]. 2015 Mar 26 [consultado 18 Abr 2020];10(3):e0121684. doi: 10.1371/journal.pone.0121684
30. Rohde LEP, Zhi G, Aranki SF, Beckel NE, Lee RT, Reimold SC. Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am J Cardiol* [en línea]. 1997 Ago [consultado 18 Abr 2020];80(4):475–80. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00398-6
31. Zhu D, Hadoke PWF, Wu J, Vesey AT, Lerman DA, Dweck MR, et al. Ablation of the androgen receptor from vascular smooth muscle cells demonstrates a role for testosterone in vascular calcification. *Nat Publ Gr* [en línea]. 2016 Abr [consultado 18 Abr 2020];(Sep 2015):1–9. doi: 10.1038/srep24807
32. Novella S, Dantas AP, Segarra G, Medina P, Hermenegildo C. Vascular aging in women: is estrogen the fountain of youth? *Front Physiol* [en línea]. 2012 Jun [consultado 18 Abr 2020];3:1–8. doi: 10.3389/fphys.2012.00165
33. Alhurani RE, Chahal CAA, Ahmed AT, Mohamed EA, Miller VM. Sex hormone therapy and progression of cardiovascular disease in menopausal women. *Clin Sci* [en línea]. 2016 Jul 1 [consultado 23 Abr 2020];130(13):1065–74. doi: 10.1042/CS20160042
34. Youssefi P, Gomez A, He T, Anderson L, Bunce N, Sharma R, et al. Patient-specific computational fluid dynamics: assessment of aortic hemodynamics in a spectrum of aortic valve pathologies. *J Thorac Cardiovasc Surg* [en línea]. 2017 Ene [consultado 23 Abr 2020];153(1):8-20.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.09.040
35. Capoulade R, Teoh JG, Bartko PE, Teo E, Scholtz JE, Tastet L, et al. Relationship between proximal aorta morphology and progression rate of aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* [en línea]. 2018 Feb [consultado 23 Abr 2020];31(5):561-569.e1. doi: 10.1016/j.echo.2017.12.008

36. Martin P, Kloesel B, Norris R, Lindsay M, Milan D, Body S. Embryonic development of the bicuspid aortic valve. *J Cardiovasc Dev Dis* [en línea]. 2015 Oct 2 [consultado 23 Abr 2020];2(4):248–72. doi: 10.3390/jcdd2040248
37. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissell MM, Anavekar N, Mathieu P, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation* [en línea]. 2014 Jun 24 [consultado 23 Abr 2020];129(25):2691–704. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007851
38. Merryman WD. Mechano-potential etiologies of aortic valve disease. *J Biomech* [en línea]. 2010 Ene [consultado 23 Abr 2020];43(1):87–92. doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.09.013
39. Balachandran K, Sucosky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated cyclic stretch induces aortic valve calcification in a bone morphogenetic protein-dependent manner. *Am J Pathol* [en línea]. 2010 Jul [consultado 23 Abr 2020];177(1):49–57. doi: 10.2353/ajpath.2010.090631
40. Bouchareb R, Boulanger MC, Fournier D, Pibarot P, Messaddeq Y, Mathieu P. Mechanical strain induces the production of spheroid mineralized microparticles in the aortic valve through a RhoA/ROCK-dependent mechanism. *J Mol Cell Cardiol* [en línea]. 2014 Feb [consultado 23 Abr 2020];67:49–59. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.12.009
41. Lehmann S, Walther T, Kempfert J, Rastan A, Garbade J, Dhein S, et al. Mechanical strain and the aortic valve: influence on fibroblasts, extracellular matrix, and potential stenosis. *Ann Thorac Surg* [en línea]. 2009 Nov [consultado 23 Abr 2020];88(5):1476–83. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.025
42. Liakos CI, Grassos CA, Papadopoulos DP, Dimitriadis KS, Tsioufis CP, Tousoulis D. Arterial hypertension and aortic valve stenosis: shedding light on a common “liaison.” *Hell J Cardiol* [en línea]. 2017 Jul [consultado 24 Abr 2020];58(4):261–6. doi: 10.1016/j.hjc.2017.03.005
43. Kaden JJ, Haghi D. Hypertension in aortic valve stenosis--a Trojan horse. *Eur Heart J* [en línea]. 2008 Jul 10 [consultado 24 Abr 2020];29(16):1934–5. doi: 10.1093/eurheartj/ehn306
44. Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT, et al. Hypertension in aortic stenosis. *Hypertension* [en línea]. 2012 Jul [consultado 25 Abr 2020];60(1):90–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194878
45. Beverly JK, Budoff MJ. Atherosclerosis: Pathophysiology of insulin resistance,

- hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation. *J Diabetes* [en línea]. 2020 Feb 14 [consultado 25 Abr 2020];12(2):102–4. doi: 10.1111/1753-0407.12970
46. Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Stackelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* [en línea]. 2018 Jul [consultado 25 Abr 2020];262:66–70. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.099
  47. Movahed M-R, Hashemzadeh M, Jamal MM. Type II diabetes mellitus is independently associated with non-rheumatic aortic valve stenosis or regurgitation. *Chest* [en línea]. 2005 Oct [consultado 25 Abr 2020];128(4):284S. doi: 10.1016/s0012-3692(16)50858-7
  48. Giritharan S, Cagampang F, Torrens C, Salhiyyah K, Duggan S, Ohri S. Aortic stenosis prognostication in patients with type 2 diabetes: protocol for testing and validation of a biomarker-derived scoring system. *JMIR Res Protoc* [en línea]. 2019 Ago 12 [consultado 29 Abr 2020];8(8):e13186. doi: 10.2196/13186
  49. Duan L, Rao X, Xia C, Rajagopalan S, Zhong J. The regulatory role of DPP4 in atherosclerotic disease. *Cardiovasc Diabetol* [en línea]. 2017 Jun [consultado 29 Abr 2020];16(1):1–8. doi: 10.1186/s12933-017-0558-y
  50. Choi B, Lee S, Kim SM, Lee EJ, Lee SR, Kim DH, et al. Dipeptidyl peptidase-4 induces aortic valve calcification by inhibiting insulin-like growth factor-1 signaling in valvular interstitial cells. *Circulation* [en línea]. 2017 Mayo [consultado 29 Abr 2020];135(20):1935–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024270
  51. Aikawa E, Libby P. A rock and a hard place. *Circulation* [en línea]. 2017 May 16 [consultado 29 Abr 2020];135(20):1951–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027776
  52. Falcão-Pires I, Hamdani N, Borbély A, Gavina C, Schalkwijk CG, van der Velden J, et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation* [en línea]. 2011 Sep 6 [consultado 29 Abr 2020];124(10):1151–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025270
  53. Guzzetti E, Annabi M-S, Ong G, Zenses A-S, Dagenais F, Tastet L, et al. Impact of metabolic syndrome and/or diabetes mellitus on left ventricular mass and remodeling in patients with aortic stenosis before and after aortic valve replacement. *Am J Cardiol* [en línea]. 2019 Jan [consultado 29 Abr 2020];123(1):123–31. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.015
  54. Masuda C, Dohi K, Sakurai Y, Bessho Y, Fukuda H, Fujii S, et al. Impact of chronic kidney

- disease on the presence and severity of aortic stenosis in patients at high risk for coronary artery disease. *Cardiovasc Ultrasound* [en línea]. 2011 [consultado 29 Abr 2020];9(1):1–9. doi: 10.1186/1476-7120-9-31
55. Ternacle J, Côté N, Krapf L, Nguyen A, Clavel MA, Pibarot P. Chronic kidney disease and the pathophysiology of valvular heart disease. *Can J Cardiol* [en línea]. 2019 Sep [consultado 29 Abr 2020];35(9):1195–207. doi: 10.1016/j.cjca.2019.05.028
  56. Mozos I. Mechanisms linking red blood cell disorders and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int* [en línea]. 2015 Feb [consultado 03 Mayo 2020];2015:1–12. doi: 10.1155/2015/682054
  57. Chang K, Yokose C, Tenner C, Oh C, Donnino R, Choy-Shan A, et al. Association between gout and aortic stenosis. *Am J Med* [en línea]. 2017 Feb [consultado 03 Mayo 2020];130(2):230.e1-230.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.005
  58. Cho KI, Sakuma I, Sohn IS, Jo S-H, Koh KK. Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease. *Atherosclerosis* [en línea]. 2018 Oct [consultado 03 Mayo 2020];277(July):60–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.029
  59. Larsson SC, Wolk A, Bäck M. Alcohol consumption, cigarette smoking and incidence of aortic valve stenosis. *J Intern Med* [en línea]. 2017 Mayo [consultado 03 Mayo 2020];282(4):332–9. doi: 10.1111/joim.12630
  60. Harris AW, Pibarot P, Otto CM. Aortic stenosis: guidelines and evidence gaps. *Cardiol Clin* [en línea]. 2020 Feb [consultado 03 Mayo 2020];38(1):55–63. doi: 10.1016/j.ccl.2019.09.003
  61. Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2020 Ene [consultado 03 Mayo 2020];75(2):163–76. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.050
  62. Dumesnil JG, Pibarot P. The obesity paradox in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2013 Oct [consultado 03 Mayo 2020];62(18):1691–3. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.047
  63. Rogge BP, Cramariuc D, Lønnebakken MT, Gohlke-Bärwolf C, Chambers JB, Boman K, et al. Effect of overweight and obesity on cardiovascular events in asymptomatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2013 Oct [consultado 06 Mayo 2020];62(18):1683–90. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.081

64. Hulin A, Hego A, Lancellotti P, Oury C. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets. *Front Cardiovasc Med* [en línea]. 2018 Mar [consultado 06 Mayo 2020];5(3):1–8. doi: 10.3389/fcvm.2018.00021
65. Everett RJ, Clavel MA, Pibarot P, Dweck MR. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies. *Heart* [en línea]. 2018 Mar [consultado 06 Mayo 2020];104(24):2067–76. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312304
66. Steiner J, Rodés-Cabau J, Holmes DR, LeWinter MM, Dauerman HL. Mechanical intervention for aortic valve stenosis in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2017 Dec [consultado 06 Mayo 2020];70(24):3026–41. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.040
67. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2015 Ago [consultado 06 Mayo 2020];66(5):561–77. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.066
68. López J, Fernández-Pisonero I, Dueñas AI, Maeso P, Román JAS, Crespo MS, et al. Viral and bacterial patterns induce TLR-mediated sustained inflammation and calcification in aortic valve interstitial cells. *Int J Cardiol* [en línea]. 2012 Jun [consultado 06 Mayo 2020];158(1):18–25. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.12.089
69. Oury C, Côté N, Clavel MA. Biomarkers associated with aortic stenosis and structural bioprosthesis dysfunction. *Cardiol Clin* [en línea]. 2020 Feb [consultado 09 Mayo 2020];38(1):47–54. doi: 10.1016/j.ccl.2019.09.005
70. Passos LSA, Lupieri A, Becker-Greene D, Aikawa E. Innate and adaptive immunity in cardiovascular calcification. *Atherosclerosis* [en línea]. 2020 Ago [consultado 09 Mayo 2020];306:59–67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.016
71. Li C, Xu S, Gotlieb AI. The progression of calcific aortic valve disease through injury, cell dysfunction, and disruptive biologic and physical force feedback loops. *Cardiovasc Pathol* [en línea]. 2012 Jul [consultado 09 Mayo 2020];22(1):1–8. doi: 10.1016/j.carpath.2012.06.005
72. Redfors B, Génereux P. Fetuin-A in aortic stenosis: the pathophysiology crystallizes? *Int J Cardiol* [en línea]. 2017 Sep [consultado 11 Mayo 2020];249:434–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.002
73. Ziegler SG, Gahl WA, Ferreira CR. Genetics of bone biology and skeletal disease [en línea]. 2 ed. UK: Academic Press; 2018 [consultado 11 Mayo 2020]; doi: 10.1016/B978-0-

74. Carracedo M, Bäck M. Fetuin A in aortic stenosis and valve calcification: not crystal clear. *Int J Cardiol* [en línea]. 2018 Ago [consultado 11 Mayo 2020];265:77–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.115
75. Helms AS, Bach DS. Heart valve disease. *Prim Care*[en línea]. 2013 Dic [consultado 15 Jun 2020];40(1):91–108. doi: 10.1016/j.pop.2012.11.005
76. Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* [en línea]. 2018 Mayo 15 [consultado 15 Jun 2020];137(20):2099–2100. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033408
77. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis — from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* [en línea]. 2014 Aug 21 [consultado 15 Jun 2020];371(8):744–56. doi: 10.1056/NEJMra1313875
78. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* [en línea]. 2009 Mar [consultado 15 Jun 2020];373(9667):956–66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60211-7
79. Birim Ö, Heuvelman HJ, Piazza N, Bogers AJJC, Kappetein AP. What do we know about the natural history of severe symptomatic aortic valve stenosis? *Interv Cardiol* [en línea]. 2012 [consultado 15 Jun 2020];4(2):203–10. doi: 10.2217/ica.12.5
80. Rayner J, Coffey S, Newton J, Prendergast BD. Aortic valve disease. *Int J Clin Pract.* [en línea]. 2014 Jun [consultado 15 Jun 2020];68(10):1209–15. doi: 10.1111/ijcp.12471
81. Carabello BA. Aortic valve replacement should be operated on before symptom onset. *Circulation* [en línea]. 2012 Jul 3 [consultado 16 Jun 2020];126(1):112–7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079350
82. Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res* [en línea]. 2013 Jul 5 [consultado 16 Jun 2020];113(2):179–85. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300156
83. Antonopoulos AS, Goliopoulou A, Vogiatzi G, Tousoulis D. *Coronary artery disease: from biology to clinical practice* [en línea]. London, UK: Academic Press; 2017 [consultado 16 Jun 2020] doi: 10.1016/B978-0-12-811908-2.00009-X
84. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *Circulation* [en línea]. 1997 Feb 18 [consultado 18 Jun 2020];95(4):892–8. doi: 10.1161/01.CIR.95.4.892
85. Baeza Garzón F, Pan Álvarez-Ossorio M, Romero Moreno MÁ, Martín Palanco V, Herrera

- Arroyo C, Suárez de Lezo Cruz Conde J. Reserva coronaria y función ventricular izquierda tras la terapia regenerativa en pacientes con infarto anterior agudo revascularizado. *Rev Española Cardiol* [en línea]. 2018 Mayo [consultado 18 Jun 2020];71(5):344–50. doi: 10.1016/j.recesp.2017.07.012
86. Carabello BA. Understanding coronary blood flow. *Circulation* [en línea]. 2006 Apr 11 [consultado 18 Jun 2020];113(14):1721–2. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.617183
87. Sen S, Hadjiloizou N, Baksi AJ, Francis DP, Parker K, Hughes AD, et al. Why do patients with aortic stenosis and unobstructed coronary arteries suffer from angina? Insights from Transcatheter Aortic Valve Insertion (TAVI). *Artery Res* [en línea]. 2010 Dic [consultado 18 Jun 2020];4(4):149. doi: 10.1016/j.artres.2010.10.176
88. Goliasch G, Kammerlander AA, Nitsche C, Dona C, Schachner L, Öztürk B, et al. Syncope: the underestimated threat in severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [en línea]. 2018 Dic [consultado 24 Jun 2020];12(2):225–32. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.09.020
89. Francisco-Pascual J, Rodenas-Alesina E, Belahnech-Pujol Y, Rivas-Gándara N, Pérez-Rodon J, Santos-Ortega A, et al. Syncope in patients with severe Aortic stenosis: more than only an obstructive issue. *Can J Cardiol* [en línea]. 2020 Mayo [consultado 24 Jun 2020]; doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.047
90. Ben-Shoshan J, Zahler D, Margolis G, Arbel Y, Konigstein M, Chorin E, et al. Relation of clinical presentation of aortic stenosis and survival following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* [en línea]. 2019 Mar [consultado 24 Jun 2020];123(6):961–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.12.009
91. Kamperidis V, Delgado V, Van Mieghem NM, Kappetein AP, Leon MB, Bax JJ. Diagnosis and management of aortic valve stenosis in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 Ene [consultado 05 Jul 2020];18(5):469–81. doi: 10.1002/ejhf.466
92. Spampinato RA, Tasca M, Borger MA, Schloma V, Dmitrieva Y, Mende M, et al. Advanced symptoms are associated with myocardial damage in patients with severe aortic stenosis. *J Cardiol* [en línea]. 2017 Abr [consultado 05 Jul 2020];70(1):41–7. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.10.006
93. Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Ben-Yehuda O, Hahn RT, Burwash IG, Van Mieghem NM, et al. Moderate aortic stenosis and heart failure with reduced ejection fraction: can imaging guide us to therapy? *JACC Cardiovasc Imaging* [en línea]. 2019 Ene [consultado 05 Jul 2020];12(1):172–84. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.021

94. Chiang SJ, Daimon M, Miyazaki S, Kawata T, Morimoto-Ichikawa R, Maruyama M, et al. When and how aortic stenosis is first diagnosed: a single-center observational study. *J Cardiol* [en línea]. 2015 Nov [consultado 05 Jul 2020];68(4):324–8. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.10.007
95. Wald DS, Williams S, Bangash F, Bestwick JP. Watchful waiting in aortic stenosis: the problem of acute decompensation. *Am J Med* [en línea]. 2018 Feb [consultado 05 Jul 2020];131(2):173–7. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.08.027
96. Berry C, Lloyd SM, Wang Y, MacDonald A, Ford I. The changing course of aortic valve disease in Scotland: temporal trends in hospitalizations and mortality and prognostic importance of aortic stenosis. *Eur Heart J* [en línea]. 2013 Oct [consultado 05 Jul 2020];34(21):1538–47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs339
97. Czarnecki A, Qiu F, Koh M, Alter DA, Austin PC, Frenes SE, et al. Trends in the incidence and outcomes of patients with aortic stenosis hospitalization. *Am Heart J* [en línea]. 2018 Feb [consultado 05 Jul 2020];199:144–9. doi: 10.1016/j.ahj.2018.02.010
98. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. Value of the cardiovascular physical examination for detecting valvular heart disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol* [en línea]. 1996 Jun [consultado 15 Jul 2020];77(15):1327–31. doi: 10.1016/S0002-9149(96)00200-7
99. 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* [en línea]. 1999 Feb [consultado 15 Jul 2020];137(2):298–306. doi: 10.1053/hj.1999.v137.95496
100. Royse CF, Seah JL, Donelan L, Royse AG. Point of care ultrasound for basic haemodynamic assessment: novice compared with an expert operator. *Anaesthesia*. 2006 Jul [consultado 15 Jul 2020];61(9):849–55. doi: 10.1111/j.1365-2044.2006.04746.x
101. Grimard BH, Safford RE, Burns EL. Aortic stenosis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* [en línea]. 2016 [consultado 15 Jul 2020];93(5):371–8. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2016/0301/p371.pdf>
102. Czarny MJ, Resar JR. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol*. [en línea]. 2014 Oct [consultado 15 Jul 2020];8:15–24. doi: 10.4137/CMC.S15716
103. Alexánder Rosas E. Exploración cardiovascular: Bases fisiopatológicas. 2 ed. México:

Manual Moderno; 2017.

104. McGee S. Etiology and diagnosis of systolic murmurs in adults. *Am J Med* [en línea]. 2010 Oct [consultado 15 Jul 2020];123(10):913-921.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.04.027
105. Mittal TK, Marcus N. Imaging diagnosis of aortic stenosis. *Clin Radiol* [en línea]. 2020 Mayo [consultado 15 Jul 2020];44. doi: 10.1016/j.crad.2020.04.008
106. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*[en línea]. 2014 Nov [consultado 15 Jul 2020];16(2):119–46. doi: 10.1093/ehjci/jeu210
107. Ternacle J, Clavel MA. Assessment of Aortic stenosis severity: a multimodality approach. *Cardiol Clin* [en línea]. 2020 Feb [consultado 15 Jul 2020];38(1):13–22. doi: 10.1016/j.ccl.2019.09.004
108. Schwartzberg S, Sagie A, Shapira Y, Monakier D, Yedidya I, Ofek H, et al. Echocardiographic assessment of aortic stenosis under sedation underestimates stenosis severity. *J Am Soc Echocardiogr* [en línea]. 2019 Jun [consultado 16 Jul 2020];32(9):1051–7. doi: 10.1016/j.echo.2019.04.422
109. Nanditha S, Malik V, Hasija S, Malhotra P, Sreenivas V, Chauhan S. Comparison of grading of aortic stenosis between transthoracic and transesophageal echocardiography in adult patients undergoing elective aortic valve replacement surgeries: a prospective observational study. *Ann Card Anaesth* [en línea]. 2019 Abr [consultado 18 Jul 2020];22(2):194. doi: 10.4103/aca.ACA\_4\_18
110. Whitener G, Sivak J, Akushevich I, Samad Z, Swaminathan M. Grading aortic stenosis with mean gradient and aortic valve area: a comparison between preoperative transthoracic and precardiopulmonary bypass transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [en línea]. 2016 Oct [consultado 18 Jul 2020];30(5):1254–9. doi: 10.1053/j.jvca.2016.05.012
111. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* [en línea]. 2009 Jan 1 [consultado 18 Jul 2020];10(1):1–25. doi: 10.1093/ejechocard/jen303
112. González-Mansilla A, Martínez-Legazpi P, Prieto A, Gomá E, Haurigot P, Pérez del Villar

- C, et al. Valve area and the risk of overestimating aortic stenosis. *Heart* [en línea]. 2019 Feb 16 [consultado 18 Jul 2020];105(12):heartjnl-2018-314482. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314482
113. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* [en línea]. 2008 Abr [consultado 18 Jul 2020];29(8):1043–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehm543
114. Otto CM. Heartbeat: Time to switch from aortic valve area to aortic valve index? *Heart*. 2019 Ene [consultado 20 Jul 2020];105(2):89–91. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314612
115. Bradley SM, Foag K, Monteagudo K, Rush P, Strauss CE, Gössl M, et al. Use of routinely captured echocardiographic data in the diagnosis of severe aortic stenosis. *Heart*. 2018 Jun [consultado 20 Jul 2020];105(2):112–6. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313269
116. Rusinaru D, Malaquin D, Maréchaux S, Debry N, Tribouilloy C. Relation of dimensionless index to long-term outcome in aortic stenosis with preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging* [en línea]. 2015 Jul [consultado 20 Jul 2020];10;8(7):766–75. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.01.023
117. Sim HW, Ngiam NJ, Zhong L, Tan BYQ, Low LY, Djohan AH, et al. A new non-invasive index for prognosis evaluation in patients with aortic stenosis. *Sci Rep*. 2020 Abr [consultado 29 Jul 2020];10;10(1):1–8. doi: 10.1038/s41598-020-63777-z
118. Delgado V, Clavel MA, Hahn RT, Gillam L, Bax J, Sengupta PP, et al. How do we reconcile echocardiography, computed tomography, and hybrid imaging in assessing discordant grading of aortic stenosis severity? *JACC Cardiovasc Imaging* [en línea]. 2019 Feb [consultado 29 Jul 2020];10;12(2):267–82. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.027
119. 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* [en línea]. 2017 Abr [consultado 29 Jul 2020];10;30(4):372–92. doi: 10.1016/j.echo.2017.02.009
120. Pierro A, Cilla S, Totaro A, Ienco V, Sacra C, De Filippo CM, et al. ECG-gated CT angiography of the thoracic aorta: the importance of evaluating the coronary arteries. *Clin Radiol* [en línea]. 2018 Jul [consultado 29 Jul 2020];10;73(11):983.e1-983.e6. doi: 10.1016/j.crad.2018.06.016

121. Mittal TK, Reichmuth L, Bhattacharyya S, Jain M, Baltabaeva A, Rahman Haley S, et al. Inconsistency in aortic stenosis severity between CT and echocardiography: prevalence and insights into mechanistic differences using computational fluid dynamics. *Open Hear.* 2019 Jul [consultado 29 Jul 2020];10;6(2). doi: 10.1136/openhrt-2019-001044
122. Ng VG, Hahn RT, Nazif TM. Planning for success: pre-procedural evaluation for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiol Clin* [en línea]. 2020 Feb [consultado 29 Jul 2020];10;38(1):103–13. doi: 10.1016/j.ccl.2019.09.013
123. Adriaans BP, Westenbergh JJM, van Cauteren YJM, Gerretsen S, Elbaz MSM, Bekkers SCAM, et al. Clinical assessment of aortic valve stenosis: comparison between 4d flow mri and transthoracic echocardiography. *J Magn Reson Imaging.* 2020 Feb [consultado 30 Jul 2020];10;51(2):472–80. doi: 10.1002/jmri.26847
124. Yang C-S, Marshall ES, Fanari Z, Kostal MJ, West JT, Kolm P, et al. Discrepancies between direct catheter and echocardiography-based values in aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* [en línea]. 2016 Feb [consultado 30 Jul 2020];87(3):488–97. doi: 10.1002/ccd.26033
125. Guinot B, Magne J, Le Guyader A, Bégot E, Bourgeois A, Piccardo A, et al. Usefulness of electrocardiographic strain to predict survival after surgical aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol* [en línea]. 2017 Oct [consultado 30 Jul 2020];120(8):1359–65. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.072
126. Shah ASV, Chin CWL, Vassiliou V, Cowell SJ, Doris M, Kwok TC, et al. Left ventricular hypertrophy with strain and aortic stenosis. *Circulation.* 2014 Ago [consultado 30 Jul 2020];130(18):1607–16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011085
127. Kwon JM, Lee SY, Jeon KH, Lee Y, Kim KH, Park J, et al. Deep learning-based algorithm for detecting aortic stenosis using electrocardiography. *J Am Heart Assoc.* 2020 Mar [consultado 30 Jul 2020];9(7):e014717. doi: 10.1161/JAHA.119.014717
128. Gladding PA, Hewitt W, Schlegel TT. Going deep with ECG and aortic stenosis: touchdown or incomplete pass? *J Am Heart Assoc.* 2020 Mar [consultado 08 Ago 2020];9(7):e016193. doi: 10.1161/JAHA.120.016193
129. Seferovic PM. B-type natriuretic peptide in aortic stenosis: new insight in the era of biomarkers? *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mayo [consultado 12 Ago 2020];63(19):2026–7. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.579
130. Parikh V, Kim C, Siegel RJ, Arsanjani R, Rader F. Natriuretic peptides for risk stratification

- of patients with valvular aortic stenosis. *Circ Hear Fail* [en línea]. 2015 Mar [consultado 12 Ago 2020];8(2):373–80. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001649
131. Martinez-Selles M, Bayes-Genis A. Asymptomatic severe aortic stenosis: biomarkers are welcome. *Heart* [en línea]. 2018 Dec [consultado 12 Ago 2020];105(5):heartjnl-2018-314122. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314122
  132. Yadava OP. 'Heart Team' concept – a reality or a 'Platonic Illusion.' *Indian Heart J* [en línea]. 2017 Sep [consultado 27 Ago 2020];69(5):681–3. doi: 10.1016/j.ihj.2017.02.005
  133. Yadava OP. Heart Team – the reality? *Brazilian J Cardiovasc Surg* [en línea]. 2018 Nov [consultado 27 Ago 2020];33(6):III–IV. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0608
  134. Gulati R, Rihal CS, Gersh BJ. The SYNTAX trial. *Circ Cardiovasc Interv* [en línea]. 2009 Oct [consultado 27 Ago 2020];2(5):463–7. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.882670
  135. Velázquez Velázquez CJ, Barquero Aroca JM, Caulo ER. Tratamiento de la estenosis aórtica severa: la visión del cirujano. *CardiCore* [en línea]. 2010 Abr [consultado 27 Ago 2020];45(2):62–4. doi: 10.1016/j.carcor.2009.12.012
  136. Bavaria JE, Tommaso CL, Brindis RG, Carroll JD, Deeb GM, Feldman TE, et al. 2018 AATS/ACC/SCAI/STS Expert consensus systems of care document: operator and institutional recommendations and requirements for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2019 Ene [consultado 27 Ago 2020];73(3):340–74. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.002
  137. Lou X, Forcillo J, Thourani VH. Implementing the Transcatheter Aortic Valve Replacement Heart Team: complementary, not competitive, to Surgical Aortic Valve Replacement volume and outcomes. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [en línea]. 2016 Mar [consultado 27 Ago 2020];28(2):361–2. doi: 10.1053/j.semtcvs.2016.03.003
  138. Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, Calhoon JH, Desai MY, Kaul S, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the management of adults with aortic stenosis: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2017 Ene [consultado 27 Ago 2020];69(10):1313–46. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.006
  139. Nashef S. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [en línea]. 2002 Jul [consultado 30 Ago 2020];22(1):101–5. doi: 10.1016/S1010-7940(02)00208-7

140. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: part 1-coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* [en línea]. 2009 Jul [consultado 30 Ago 2020];88:S2–22. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.053
141. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: part 1—background, design considerations, and model development. *Ann Thorac Surg* [en línea]. 2018 Mayo [consultado 30 Ago 2020];105(5):1411–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.03.002
142. Kumar A, Sato K, Narayanswami J, Banerjee K, Andress K, Lokhande C, et al. Current Society of Thoracic Surgeons Model reclassifies mortality risk in patients undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* [en línea]. 2018 Sep [consultado 30 Ago 2020];11(9):1–10. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006664
143. Basraon J, Chandrashekhar YS, John R, Agnihotri A, Kelly R, Ward H, et al. Comparison of risk scores to estimate perioperative mortality in aortic valve replacement surgery. *Ann Thorac Surg* [en línea]. 2011 Ago [consultado 30 Ago 2020];92(2):535–40. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.006
144. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, et al. Society of Thoracic Surgeons Score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* [en línea]. 2009 Ago [consultado 30 Ago 2020];88(2):468–75. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.04.059
145. Mikkelsen MM, Johnsen SP, Nielsen PH, Jakobsen C-J. The EuroSCORE in western Denmark: a population-based study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [en línea]. 2012 Abr [consultado 30 Ago 2020];26(2):258–64. doi: 10.1053/j.jvca.2011.09.012
146. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, Pilgrim T, Tsikas A, Otten A, et al. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving System—a Bern-Rotterdam study. *Am Heart J* [en línea]. 2010 Feb [consultado 30 Ago 2020];159(2):323–9. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.026
147. Kalavrouziotis D, Li D, Buth KJ, Légaré J-F. The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) is not appropriate for withholding surgery in high-risk patients with aortic stenosis: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* [en línea].

- 2009 Jul [consultado 01 Sep 2020];4(1):32. doi: 10.1186/1749-8090-4-32
148. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [en línea]. 2012 Abr [consultado 01 Sep 2020];41(4):734–45. doi: 10.1093/ejcts/ezs043
  149. Watanabe Y, Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, et al. Is EuroSCORE II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation? *Catheter Cardiovasc Interv* [en línea]. 2013 Mayo [consultado 01 Sep 2020];81(6):1053–60. doi: 10.1002/ccd.24702
  150. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler P-Y, Bessou J-P, et al. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original Logistic EuroSCORE and STS Scores for predicting 30-day mortality after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* [en línea]. 2013 Mar [consultado 02 Sep 2020];111(6):891–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.056
  151. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* [en línea]. 2016 [consultado 02 Sep 2020];102(2):573–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.105
  152. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* [en línea]. 2019 May 2 [consultado 02 Sep 2020];380(18):1695–705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052
  153. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* [en línea]. 2019 Mayo [consultado 02 Sep 2020];380(18):1706–15. doi: 10.1056/NEJMoa1816885
  154. 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* [en línea]. 2017 Abr [consultado 03 Sep 2020];376(14):1321–31. doi: 10.1056/NEJMoa1700456
  155. O’Brien SM, Feng L, He X, Xian Y, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: part 2—statistical methods and results. *Ann Thorac Surg*. 2018 Sep [consultado 03 Sep 2020];105(5):1419–28. doi:

10.1016/j.athoracsur.2018.03.003

156. Lancellotti P, Vannan MA. Timing of Intervention in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 [consultado 03 Sep 2020];382(2):191–3. doi: 10.1056/NEJMe1914382
157. Banovic M, lung B, Bartunek J, Asanin M, Beleslin B, Biocina B, et al. Rationale and design of the Aortic Valve replAcemenT versus conservative treatment in Asymptomatic severe aortic stenosis (AVATAR trial): a randomized multicenter controlled event-driven trial. *Am Heart J* [en línea]. 2016 Abr [consultado 03 Sep 2020];174:147–53. doi: 10.1016/j.ahj.2016.02.001
158. Kang D-H, Park S-J, Lee S-A, Lee S, Kim D-H, Kim H-K, et al. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 Jan [consultado 03 Sep 2020];382(2):111–9. doi: 10.1056/NEJMoa1912846
159. Piérard S, De Meester C, Seldrum S, Pasquet A, Gerber B, Vancraeynest D, et al. Impact of preoperative symptoms on postoperative survival in severe aortic stenosis: Implications for the timing of surgery. *Ann Thorac Surg*. 2014 Mar [consultado 03 Sep 2020];97(3):803–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.059
160. Zhao Y, Owen A, Henein M. Early valve replacement for aortic stenosis irrespective of symptoms results in better clinical survival: a meta-analysis of the current evidence. *Int J Cardiol* [en línea]. 2013 Oct [consultado 03 Sep 2020];168(4):3560–3. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.089
161. Cribier AG. The Odyssey of TAVR from concept to clinical reality. *Texas Hear Inst J* [en línea]. 2014 Apr 1 [consultado 03 Sep 2020];41(2):125–30. doi: 10.14503/THIJ-14-4137
162. Bashir M, Harky A, Bleetman D, Adams B, Roberts N, Balmforth D, et al. Aortic Valve Replacement: are we spoiled for choice? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [en línea]. 2017 Ago [consultado 03 Sep 2020];29(3):265–72. doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.08.003
163. Bourantas C V., van Mieghem NM, Farooq V, Soliman OI, Windecker S, Piazza N, et al. Future perspectives in transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* [en línea]. 2013 Sep [consultado 03 Sep 2020];168(1):11–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.065
164. 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* [en línea]. 2016 Abr [consultado 05 Sep 2020];374(17):1609–20. doi: 10.1056/NEJMoa1514616

165. Food and Drug Administration. FDA approves expanded indication for two transcatheter heart valves for patients at intermediate risk for death or complications associated with open-heart surgery [en línea] Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2016 [consultado 10 Sep 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-indication-two-transcatheter-heart-valves-patients-intermediate-risk-death-or>
166. Wyler von Ballmoos MC, Barker CM, Reul RM, Dadu R, Ramchandani M, Kleiman NS, et al. When to SAVR in the age of TAVR? A perspective on surgical aortic valve replacement in 2018. *Cardiovasc Revascularization Med* [en línea]. 2018 Mar [consultado 10 Sep 2020];19(2):139–41. doi: 10.1016/j.carrev.2018.03.014
167. Kirali K, Yerlikhan ÖA. *New Approaches to Aortic Diseases from Valve to Abdominal Bifurcation* [en línea]. Philadelphia, PA: Academic Press; 2018 [consultado 10 Sep 2020]doi: 10.1016/B978-0-12-809979-7.00024-9
168. Moritz A, Doss M. *Cardiovascular Interventions in Clinical Practice* [en línea]. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010 [consultado 10 Sep 2020]. doi: 10.1002/9781444316704.ch10
169. Spadaccio C, Nappi F, Sablayrolles J-L, Sutherland FWH. TAVR vs SAVR: Rising Expectations and Changing Indications for Surgery in Response to PARTNER II. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [en línea]. 2017 [consultado 11 Sep 2020];29(1):8–11. doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.01.008
170. Fazel SS, David TE. *Evidence-Based Cardiology* [en línea]. 3 ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2009. doi: 10.1002/9781444309768
171. Cremer P, Barzilai B. Anticoagulation strategies after bioprosthetic valve replacement: what should we do? [en línea]. Washington, D.C.: American College of Cardiology. 2016 [consultado 12 Sep 2020]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/12/19/08/44/anticoagulation-strategies-after-bioprosthetic-valve-replacement>
172. Aljure OD, Fabbro M. Cardiopulmonary bypass and inflammation: the hidden enemy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [en línea]. 2019 Feb [consultado 12 Sep 2020];33(2):346–7. doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.030
173. Komosa A, Perek B, Rzymiski P, Lesiak M, Siller-Matula JM, Grygier M, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement is associated with less oxidative stress and faster recovery of antioxidant capacity than Surgical Aortic Valve Replacement. *J Clin Med* [en línea]. 2019

- Ago [consultado 12 Sep 2020];8(9):1364. doi: 10.3390/jcm8091364
174. Mahmoudi M, Gormaz JG, Erazo M, Howard M, Baeza C, Feelisch M, et al. Early oxidative stress response in patients with severe aortic stenosis undergoing Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement: a transatlantic study. *Oxid Med Cell Longev* [en línea]. 2019 Sep [consultado 12 Sep 2020];2019:1–8. doi: 10.1155/2019/6217837
  175. Heldmaier K, Stoppe C, Goetzenich A, Foldenauer A-C, Zayat R, Breuer T, et al. Oxidation-reduction potential in patients undergoing Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *Biomed Res Int* [en línea]. 2018 Oct [consultado 12 Sep 2020];2018:1–10. doi: 10.1155/2018/8469383
  176. Dobson LE, Musa TA, Uddin A, Fairbairn TA, Swoboda P, Ripley DP, et al. Post-procedural myocardial infarction following surgical and trans-catheter aortic valve replacement: mechanistic insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* [en línea]. 2016 Ene [consultado 12 Sep 2020];18(S1):P337. doi: 10.1186/1532-429X-18-S1-P337
  177. Baumbach H, Schairer ER, Wachter K, Rustenbach C, Ahad S, Stan A, et al. Transcatheter aortic valve replacement- management of patients with significant coronary artery disease undergoing aortic valve interventions: surgical compared to catheter-based approaches in hybrid procedures. *BMC Cardiovasc Disord* [en línea]. 2019 Mayo [consultado 12 Sep 2020];19(1):108. doi: 10.1186/s12872-019-1087-2
  178. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* [en línea]. 2019 Mayo [consultado 12 Sep 2020];380(18):1695–705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052
  179. Chetcuti SJ, Deeb GM, Popma JJ, Yakubov SJ, Grossman PM, Patel HJ, et al. Self-expanding transcatheter aortic valve replacement in patients with low-gradient aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [en línea]. 2019 Ene [consultado 12 Sep 2020];12(1):67–80. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.07.028
  180. Ali N, Blackman DJ. TAVI: which valve for which patient? A review of the technical challenges and optimal valve choices in different clinical and anatomic scenarios. *Cardiac Interventions Today* [en línea]. 2019 [consultado 12 Sep 2020];13(2):72–8. Disponible en: [https://citoday.com/pdfs/cit0319\\_F7\\_Blackman.pdf](https://citoday.com/pdfs/cit0319_F7_Blackman.pdf)
  181. Bjursten H, Nozohoor S, Johansson M, Zindovic I, Appel C-F, Sjögren J, et al. The safety

- of introducing a new generation TAVR device: one departments experience from introducing a second generation repositionable TAVR. *BMC Cardiovasc Disord* [en línea]. 2017 Ene [consultado 12 Sep 2020];17(1):25. doi: 10.1186/s12872-016-0466-1
182. Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Mehilli J, Frerker C, Richardt D, Landt M, et al. 1-year outcomes after transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable versus self-expandable valves: results from the CHOICE randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Ago [consultado 13 Sep 2020];66(7):791–800. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.026
183. Chamandi C, Puri R, Rodriguez-Gabella T, Rodés-Cabau J. Latest-generation Transcatheter Aortic Valve Replacement devices and procedures. *Can J Cardiol* [en línea]. 2017 [consultado 13 Sep 2020];33(9):1082–90. doi: 10.1016/j.cjca.2017.03.012
184. Todaro D, Picci A, Barbanti M. Current TAVR Devices. Technical characteristics and evidence to date for FDA-and CE Mark-approved valves. *Cardiac Interventions Today* [en línea]. 2017 [consultado 13 Sep 2020];11(2):53–8. Disponible en: [https://citoday.com/pdfs/cit0317\\_F5\\_Barbanti.pdf](https://citoday.com/pdfs/cit0317_F5_Barbanti.pdf)
185. Fefer P, Bogdan A, Grossman Y, Berkovitch A, Brodov Y, Kuperstein R, et al. Impact of Rapid Ventricular Pacing on Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc* [en línea]. 2018 Jul [consultado 13 Sep 2020];7(14). doi: 10.1161/JAHA.118.009038
186. Feldman TE, Reardon MJ, Rajagopal V, Makkar RR, Bajwa TK, Kleiman NS, et al. Effect of mechanically expanded vs self-expanding transcatheter aortic valve replacement on mortality and major adverse clinical events in high-risk patients with aortic stenosis the REPRISE III randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* [ en línea]. 2018 Ene [consultado 13 Sep 2020];319(1):27–37. doi: 10.1001/jama.2017.19132
187. Food and Drug Administration. LOTUS Edge™ Valve System - P180029 [en línea] Silver Spring, MD: Food and Drug Administration. [consultado 15 Sep 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/lotus-edgetm-valve-system-p180029>
188. McKiernan M, Lisko J, Grubb KJ. Alternative TAVR access: is it time to alter your alternative access strategy? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [en línea]. 2018 Oct [consultado 15 Sep 2020];31(2):181–2. doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.10.005
189. Smith CR. Do apples equal oranges in access for transcatheter aortic valve replacement?

- J Thorac Cardiovasc Surg [en línea]. 2018 Ago [consultado 15 Sep 2020];156(2):602–3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.05.072
190. Madigan M, Atoui R. Non-transfemoral access sites for transcatheter aortic valve replacement. J Thorac Dis [en línea]. 2018 Jul [consultado 15 Sep 2020];10(7):4505–15. doi: 10.21037/jtd.2018.06.150
191. Kiser AC, Caranasos TG, Peterson MD, Buller CE, Borger MA. Suprasternal aortic valve replacement: key technology and techniques. Ann Thorac Surg [en línea]. 2017 Oct [consultado 15 Sep 2020];104(4):1417–22. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.04.032
192. Gleason TG, Schindler JT, Hagberg RC, Deeb GM, Adams DH, Conte J V., et al. Subclavian/axillary access for self-expanding transcatheter aortic valve replacement renders equivalent outcomes as transfemoral. Ann Thorac Surg [en línea]. 2018 Nov [consultado 15 Sep 2020];105(2):477–83. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.07.017
193. Biasco L, Ferrari E, Pedrazzini G, Faletra F, Moccetti T, Petracca F, et al. Access sites for TAVI: patient selection criteria, technical aspects, and outcomes. Front Cardiovasc Med [en línea]. 2018 Jul [consultado 15 Sep 2020];5:1–11. doi: 10.3389/fcvm.2018.00088
194. Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, Généreux P. Medical treatment of aortic stenosis. Circulation [en línea]. 2016 Nov [consultado 15 Sep 2020];134(22):1766–84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023997
195. Scheel P, Meyer J, Blumenthal RS, Martin SS. Lipoprotein(a) in clinical practice [en línea]. Washington, D.C.: American College of Cardiology; 2019 [consultado 15 Sep 2020]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/07/02/08/05/lipoproteina-in-clinical-practice>
196. Dharmarajan K, Foster J, Coylewright M, Green P, Vavalle JP, Faheem O, et al. The medically managed patient with severe symptomatic aortic stenosis in the TAVR era: patient characteristics, reasons for medical management, and quality of shared decision making at heart valve treatment centers. PLoS One [en línea]. 2017 Abr [consultado 15 Sep 2020];12(4):1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0175926

## ANEXOS

**Tabla 1**

Descriptores en Ciencias de la Salud utilizados

<b>Descriptor o calificador en español</b>	<b>Descriptor en inglés</b>	<b>Sinónimos o sustituyentes</b>
Clasificación	Classification	
Diagnóstico	Diagnosis	
Epidemiología	Epidemiology	Frecuencia Incidencia Prevalencia Morbidad Ocurrencia Prevalence Incidence Frequency
Estenosis de la Válvula Aórtica	Aortic Valve Stenosis	Estenosis aórtica Estenosis valvular aórtica Estenosis calcificante aórtica Estenosis degenerativa aórtica Fibrocalcific aortic valve stenosis Calcific aortic valve stenosis
Etiología	Etiology	Causas Patogénesis Pathogenesis Causes
Factores de riesgo	Risk Factors	Factor de Riesgo Risk Factor
Fisiopatología	Physiopathology	Patofisiología Pathophysiology
Implante de Prótesis Valvular Cardíaca	Heart Valve Prosthesis Implant	Reemplazo valvular aórtico quirúrgico Surgical Aortic Valve Replacement SAVR
Reemplazo de la Válvula Aórtica Transcatéter	Transcatheter Aortic Valve Replacement	Implante Transcatéter de Prótesis Valvular Aórtica TAVR Transcatheter Aortic Valve Implant TAVI
Terapia	Therapy	Manejo (de la enfermedad) Tratamiento Management Treatment
Fuente: elaboración propia		

**Tabla no 2**

Matriz del tipo de artículos según nivel de evidencia y tipo de estudio

Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio	Término	No. De artículos
---	Todos los artículos	No Filtrados	321
---	Referencias bibliográficas utilizadas	No filtrados	196
1 a	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados, guías de práctica clínica	"systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields] AND "random allocation"[MeSH Terms] OR randomized[Text Word]	9
1 b	Ensayos clínicos controlados	"random allocation"[MeSH Terms] OR randomized[Text Word]	24
2 a	Revisión sistemática de estudios de cohorte	"systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields] AND "cohort studies"[MeSH Terms] OR cohort[Text Word]	3
2 b	Estudios de cohorte	"cohort studies"[MeSH Terms] OR cohort[Text Word]	50
3 a	Revisión sistemática de casos y controles	"systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] AND "control groups"[MeSH Terms] OR control[Text Word]	
3 b	Estudio individual de casos y controles	"control groups"[MeSH Terms] OR control[Text Word]	11
4	Series de casos, estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad		13
Otro	Artículos de Revisión		75
	Otra literatura		3
	Libros		8
Fuente: elaboración propia.			