

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

"COMPARACIÓN A CUATRO AÑOS DE LA ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA GRAVE DE BAJO GRADIENTE Y FUNCIÓN VENTRICULAR CONSERVADA EN PACIENTES CON Y SIN CAMBIO VALVULAR AÓRTICO"

TESIS DE TITULACIÓN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. SERGIO ADRIAN PACHECO ANCONA
RESIDENTE DE CARDIOLOGIA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESORES DE TESIS:

DRA. LAURA LETICIA RODRIGUEZ CHAVEZ
ADSCRITO DEL SERVICIO DE HOSPITALIZACION ADULTOS

DR JOSE LUIS RAMÍREZ GARCÍA-LUNA
ASESOR ESTADISTICO



MEXICO, D.F.

JULIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

TESIS DE TITULACIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TITULO:

"COMPARACIÓN A CUATRO AÑOS DE LA ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA GRAVE DE BAJO GRADIENTE Y FUNCIÓN VENTRICULAR CONSERVADA EN PACIENTES CON Y SIN CAMBIO VALVULAR AÓRTICO"

PRESENTA:

DR. SERGIO ADRIAN PACHECO ANCONA
RESIDENTE DE CARDIOLOGIA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESORES DE TESIS:

DRA LAURA LETICIA RODRIGUEZ CHAVEZ
ADSCRITO DEL SERVICIO DE HOSPITALIZACION ADULTOS.

DR JOSE LUIS RAMIREZ GARCÍA-LUNA
MAESTRIA EN CIENCIAS EN INVESTIGACION CLINICA
ASESOR ESTADISTICO



MEXICO, D.F. JULIO 2013

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"**

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

**MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE HOSPITALIZACION
ADULTOS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"**

DRA LAURA LETICIA RODRIGUEZ CHAVEZ

**MEDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"**

DR SERGIO ADRIAN PACHECO ANCONA

INDICE:	Página
Agradecimientos.....	5
Introducción.....	6
Antecedentes.....	7
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	13
Pregunta de investigación.....	14
Hipótesis.....	14
Objetivo.....	14
Material y Métodos.....	15
Análisis estadístico.....	18
Resultados.....	19
Discusión	34
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	42

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la oportunidad de vivir y servir a mis semejantes, no te defraudaré.

A mis abuelos, por darle la oportunidad a mis padres de estudiar y concluir sus licenciaturas. Por querer tanto a todos sus nietos, por mantener unida a la familia, los amo.

A mis padres, por su apoyo incondicional desde que inicio mi camino en la medicina, por enseñarme los valores que rigen mi actuar día a día, por ser mis maestros de vida y mi ejemplo a seguir.

A mis hermanos sin duda alguna mis mejores amigos, gracias por estar a mi lado en todo momento.

A Isela mi esposa, mi mejor amiga, por tus enseñanzas, comprensión y amor; por ser la persona que dios insistio en poner en mi camino, por enseñarme a ser mejor hombre y persona. Te amo.

A mis maestros por ayudarme a que el camino sea un poco mas fácil.

A mis amigos y compañeros, por convivir juntos esos momentos que forjaron parte de nuestro conocimiento, por su ayuda y sus enseñanzas.

A Juan José y José Luis, por ser buenos amigos y mejor aún excelentes maestros, pocas veces se tiene la oportunidad de conocer a personas tan valiosas en la vida. gracias por ser parte de esto.

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica diaria los médicos tienen la importante tarea de realizar diagnósticos correctos para ofrecer el mejor tratamiento disponible a sus pacientes, es parte primordial para todo clínico el conocimiento adecuado de la exploración física para dicho fin.

La exploración física del sistema cardiovascular no es menos importante que el de cualquier otro sistema del cuerpo humano, el poder explorarlo de forma correcta es un arte y una habilidad que el médico y aun más el cardiólogo clínico forja con el paso de los años. La detección de un soplo cardiaco puede ser en la mayoría de las ocasiones un hallazgo fácil a la auscultación, sin embargo, su interpretación para identificar la estructura cardiaca o extra-cardiaca afectada es sin duda aun mas compleja y requiere un amplio conocimiento y habilidades para lograr descifrar su adecuado origen.

Es importante reconocer que ciertas patologías cardiacas escapan al diagnostico incluso del clínico más experimentado, estas requieren el uso de instrumentos en ocasiones de alta tecnología y de última generación.

De las patologías cardiacas, las valvulopatías son sin lugar a duda las que con mayor frecuencia requieren la valoración de un cardiólogo, en muchas ocasiones su complejidad rebasa las posibilidades diagnosticas y terapéuticas del clínico promedio.

ANTECEDENTES

Las enfermedades que afectan las válvulas cardíacas constituyen un importante capítulo de la cardiología, se pueden dividir en congénitas y adquiridas; su etiología principal es: congénita, reumática, infecciosa y degenerativa. (1)

La aorta bivalva es sin duda la etiología más frecuente en pacientes jóvenes, en países en vías de desarrollo la valvulopatía reumática ocupa un lugar importante, en México, el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" identificó por medio de análisis histopatológico un 30% de etiología reumática en un análisis prospectivo entre el 2001 y el 2003(2)

De las diferentes valvulopatías cardíacas, es de nuestro interés la estenosis valvular aórtica ya que esta presente entre el 2 al 4% de los pacientes mayores de 65 años y representa aproximadamente el 66% de las intervenciones quirúrgicas por enfermedad valvular. (3-6).

El área valvular aórtica normalmente es de 3 a 4 cm² y comienza a producir gradiente cuando se reduce entre 1.5 a 1 cm² (1)

La estenosis aórtica (EA) se describió como una enfermedad aislada que afectaba a las valvas de la válvula aórtica, este concepto ha evolucionado en los últimos años y actualmente se considera a la estenosis aórtica como una enfermedad sistémica compleja. (7)

Los síntomas con mayor relevancia pronóstica descritos en los pacientes con estenosis valvular aórtica grave son el angor, la disnea y el síncope, estos se presentan con áreas valvulares menores a 1 cm^2 y en algunos pacientes hasta que el área valvular aórtica es menor a 0.5 cm^2 (4); sin embargo existen otros determinantes que favorecen su aparición como la hipertensión arterial sistémica, enfermedad coronaria y aterosclerosis (8).

La gravedad de la EA como enfermedad sistémica se refleja en como el ventrículo izquierdo logra superar tanto la valvulopatía como la carga hemodinámica arterial, este concepto puede explicar el porque de un paciente con EA moderada pero con hipertensión concomitante y baja distensibilidad arterial sistémica puede presentar síntomas similares a una estenosis valvular aórtica grave o mostrar una reducción en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). (9)

Actualmente la ecocardiografía es el estándar de oro para el diagnóstico, clasificación, monitoreo en la progresión de la enfermedad, función ventricular en pacientes con esta patología y juega un papel de gran relevancia en la decisión del remplazo valvular (4,10)

La evaluación del flujo transaórtico refleja de manera aproximada la compleja interrelación existente entre la función del ventrículo, el grado de disfunción de la válvula aórtica y función arterial; en los pacientes con estenosis valvular aórtica es crucial la evaluación de este flujo (9).

La determinación del área valvular aórtica se realiza con el ecocardiograma transtorácico desde una vista apical de cinco cámaras y con el cálculo de la fórmula de continuidad; Utilizando el doppler de onda continua, se mide la velocidad máxima en la válvula aórtica y por doppler de onda pulsada la velocidad máxima a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo, en los mismos sitios se determina la integral tiempo volumen (ITV). (4) Se calcula de la siguiente forma:

$$AVA= D^2 \times 0.785 \times \frac{ITV \text{ en TSVI}}{ITV \text{ en VA}}$$

Donde ITV es la integral tiempo volumen, TSVI es tracto de salida del ventrículo izquierdo y AVA es área valvular aórtica. (4)

La determinación de la gravedad de la estenosis aórtica se realiza con ecocardiografía por la determinación de las siguientes mediciones: velocidad del chorro en m/seg, gradiente medio en mmHg, área valvular aórtica en cm² e índice del área valvular en cm²/m². (3) Como se muestra en la tabla 1. (3)

La clasificación de gravedad de la EA es:(tabla A) (3)

GRAVEDAD			
PARAMETRO	LEVE	MODERADA	GRAVE
Velocidad del chorro (m/s)	< 3	3-4	>4
Gradiente medio (mmHg)	<25	25-40	>40
Área Valvular (cm ²)	>1.5	1-1.5	<1
Índice del área valvular (cm ² /m ²)			<0.6

Hasta la fecha, ninguno de los parámetros definidos para determinar el grado de EA se puede aplicar como criterio único para establecer su gravedad, cada uno tiene sus propias limitaciones. (9)

Con frecuencia se observan discrepancias entre el gradiente transaórtico medio y el área valvular en un mismo paciente, estas son fáciles de comprender en pacientes con FEVI disminuida pero pueden darse también en pacientes con FEVI aparentemente conservada, lo cual puede llevar a subestimar la estenosis, la gravedad de los síntomas y como consecuencia un retraso inadecuado de la sustitución de la válvula aórtica. (9)

Los gradientes transvalvulares dependen en gran medida de la variación del flujo, puesto que son una función cuadrática del flujo que pasa por la válvula (11,12–14). Una disminución tan sólo moderada del flujo puede conducir a una reducción significativa del valor medio o máximo del gradiente de presión. Un gradiente bajo, sobre todo en presencia de un flujo reducido por la válvula, no descarta por completo la presencia de una EA grave. Por el contrario, si se han descartado cuidadosamente los posibles errores de medición, un gradiente bajo puede ser útil para identificar a grupos de pacientes con estenosis aórtica grave, que tienen mayor riesgo de episodios cardiovasculares futuros 14-17

Ya se ha descrito que el AVA menor de 1 cm² es un factor independiente para predecir una mayor morbilidad y mortalidad (11,15) Sin embargo actualmente existen varios grupos clínicos de investigación que han resaltado la necesidad de caracterizar las estenosis aórticas graves, en las que se pueden identificar varias situaciones que difieren en su flujo transvalvular y su gradiente de presión. (9)

Se ha identificado una entidad denominada “estenosis valvular aortica grave de bajo gradiente y función ventricular conservada” en la que destaca el AVA menor de 1 cm^2 , FEVI mayor del 50% y gradiente valvular aórtico menor de 40mmHg, esta es una entidad clínica difícil de abordar, cuya importancia se ha resaltado recientemente ya que se ha identificado entre el 25 y el 35% de los pacientes con diagnostico ecocardiografico de estenosis valvular aortica grave. (11,18),

Algunos autores subrayan los posibles errores en el cálculo del área valvular y las inconcordancias en la propia definición de gravedad al sustentarse en el AVA y en el gradiente aórtico, de tal forma se cuestiona que esos pacientes tengan en realidad una estenosis valvular aórtica grave y proponen una modificación de los valores de corte de gravedad del AVA. (19-21)

La estenosis valvular grave de bajo gradiente es una entidad discutida y las discrepancias sobre su pronóstico indican que podría tratarse de una incorrecta clasificación de su gravedad; Cristina y Cols. estudiaron a 212 pacientes consecutivos con EA grave, identificaron 63 pacientes con los criterios que satisfacían los criterios de bajo gradiente paradójico y en 61 se realizó una medición de planimetría tridimensional por ecocardiografía transesofágico, con él se confirmo un área valvular $<1 \text{ cm}^2$ en 52 pacientes, el coeficiente de correlación interclase entre las técnicas fue 0.505 (Intervalo de confianza del 95%, 0.290-0,671; $p < 0.001$) 18.

La estenosis valvular aortica grave de bajo gradiente se ha asociado a un remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo más pronunciado, una cavidad del VI mas pequeña, aumento de la postcarga del VI total, disfunción

miocárdica intrínseca, fibrosis miocárdica y pronóstico adverso al infrautilizar o retrasar inadecuadamente la cirugía (13,22)

Hachicha y cols. estudiaron 512 pacientes con diagnóstico de EA grave y función ventricular izquierda preservada, identificaron que un 35% tenían bajo flujo paradójico y que la mayoría eran mujeres ($P < 0.05$), tenían menores volúmenes diastólicos del ventrículo izquierdo ($P < 0.001$), menor FEVI ($62 \pm 8\%$ contra $68 \pm 7\%$; $P < 0.001$), mayor aumento de la postcarga reflejada por una mayor impedancia valvulo-arterial (5.3 ± 1.3 contra 4.1 ± 0.7 mmHg x mL⁽⁻¹⁾ x m⁽⁻²⁾; $P < 0.001$) y menor supervivencia a tres años (76% contra 86%; $P = 0.006$), concluyeron que los pacientes con estenosis valvular aórtica de bajo flujo paradójico tienen un estadio de su enfermedad más avanzada y peor pronóstico.(11).

La evidencia actual sobre el peor pronóstico de los pacientes con diagnóstico de estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente nos da una guía para poder investigar si esta entidad se presenta de forma similar en pacientes mexicanos y valorar si su pronóstico es igual de adverso en comparación con el resto de la población mundial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La evaluación de los pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica por medio de ecocardiografía transtorácica bidimensional y doppler es muy importante ya que permite corroborar su diagnóstico, estratificar su gravedad así como identificar al grupo de pacientes con el diagnóstico de estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente, en ellos la evolución es controvertida y existe una dificultad para establecer el momento adecuado para el tratamiento quirúrgico. En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se ha identificado una población que cumplen los criterios para el diagnóstico de esta entidad y en México no existen publicaciones actuales del seguimiento de este tipo de pacientes.

JUSTIFICACION

El instituto nacional de cardiología "Ignacio Chávez" es un centro de referencia para pacientes con enfermedades cardiovasculares, por lo que es posible identificar una población de pacientes con el diagnóstico de estenosis valvular grave de bajo gradiente con síntomas para describir su evolución, pronóstico y la mejor vía terapéutica

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Es diferente la evolución y pronóstico en el seguimiento a 5 años de los pacientes con estenosis aórtica grave de bajo gradiente con tratamiento quirúrgico o sin este?

HIPOTESIS

Los pacientes con diagnóstico de estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente que son intervenidos quirúrgicamente para el cambio valvular aórtico tienen mejor evolución y pronóstico que los pacientes no intervenidos quirúrgicamente.

OBJETIVO

Objetivo primario: Analizar si existe diferencia en el tiempo a un reinternamiento hospitalario por síntomas cardiovasculares y/o muerte

Objetivo secundario: Valorar si existe diferencia entre los parámetros ecocardiográficos de: FEVI, diámetro diastólico, diámetro sistólico y gradiente medio de la válvula aórtica entre los pacientes con diagnóstico de estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente que fueron o no sometidos a cambio valvular aórtico.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio y metodología

Cohorte retrospectiva.

Estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo

Se obtuvo una lista de los números de registro de los pacientes en el servicio de epidemiología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con diagnóstico de estenosis valvular grave que ingresaron entre el mes de enero del 2006 y julio del 2008; por medio de el expediente electrónico se revisaron los reportes del ecocardiograma transtorácico de todos los pacientes y se seleccionaron únicamente a los que cumplan con los criterios para el diagnóstico de estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente que para fines de este estudio serán fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor del 50%, gradiente transvalvular aórtico menor de 40mmHg y área valvular menor 1 cm²; finalmente se analizara la diferencia en días transcurrido a un reinternamiento hospitalario por síntomas de origen cardiovascular y los parámetros ecocardiográficos de FEVI, diámetro diastólico, diámetro sistólico y gradiente medio de la válvula aórtica, con un seguimiento mínimo a 4 años después de realizado el diagnóstico.

Descripción de la población de estudio

Población objetivo: todo paciente con diagnóstico clínico de estenosis valvular que cumplió criterios por estudio de ecocardiografía para el diagnóstico de estenosis valvular aórtica de bajo flujo paradójico entre enero del 2006 y julio del 2008.

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años de edad con valoración médica en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, y diagnóstico clínico de estenosis valvular aórtica sintomática.

Pacientes con estudio de ecocardiograma transtorácico y criterios de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor del 50%, gradiente transvalvular aórtico medio menor de 40mmHg y área valvular aórtica menor de 1cm^2 .

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que no cuenten con el estudio ecocardiográfico transtorácico completo.

Criterios de Eliminación:

- Pacientes que hayan perdido seguimiento y no se haya podido localizar por vía telefónica. Todos los pacientes eliminados serán analizados con intención a tratar.

- **VARIABLES DE ESTUDIO**

Variable	Definición Operacional	Tipo
Tiempo a Reingreso Hospitalario	Tiempo a cualquier internamiento por exacerbación de síntomas de origen cardíaco después del diagnóstico o del cambio valvular aórtico	Conteo (Días)
Fracción de Expulsión del Ventriculo Izquierdo (FEVI)	Porcentaje de volumen telediastólico expulsado durante la sístole	Continua (Porcentaje)
Diámetro Diastólico del ventriculo izquierdo	Diámetro epicárdico en la telediástole.	Continua (mm)
Diámetro Sistólico del ventriculo izquierdo	Diámetro epicárdico en la telesístole.	Continua (mm)
Gradiente Medio de la Válvula Aórtica	Gradiente medio menor de 40mmHg por medio de doppler.	Continua (mmHg)

- **Tamaño de la muestra**

Se incluirán en el estudio todos los pacientes consecutivos que cumplan con los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión durante el periodo de tiempo estipulado en el protocolo de investigación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis de regresión de Cox para determinar si existen diferencias en el intervalo de tiempo transcurrido hasta el primer reingreso entre los dos grupos de pacientes de acuerdo a la ecuación *Tiempo a Reingreso ~ Tratamiento*.

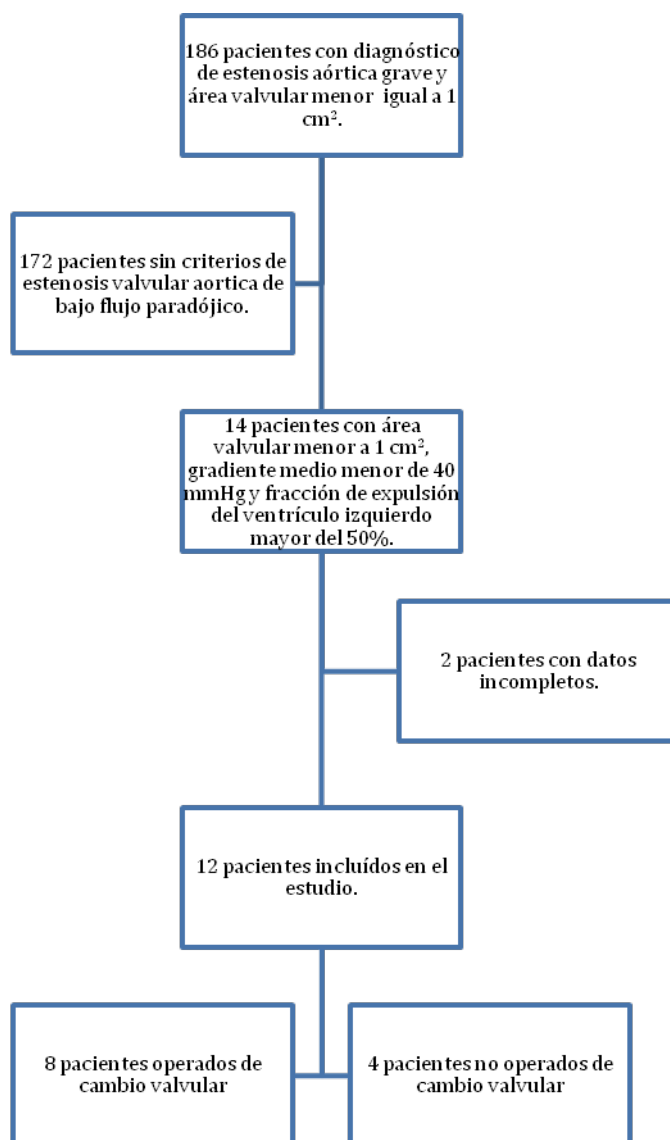
Se realizó un análisis de regresión lineal de efectos mixtos para determinar si existen diferencias en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, en el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, en el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo y en el gradiente medio en mmHg. Se decidió emplear modelaje mixto para controlar la aleatoriedad de la medición ecocardiográfica realizada por diferentes operadores en diferentes tiempos.

Los datos se capturaron en el programa Excel 2010 y el paquete estadístico empleado será R v.3.1.

RESULTADOS

Por medio del servicio de epidemiología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” se obtuvieron un total de 186 registros de pacientes que ingresaron entre enero del 2006 y julio del 2008 con diagnóstico de estenosis valvular aórtica grave. De ellos, se obtuvieron un total de 14 que cumplían con los criterios de área valvular aórtica menor a 1 cm^2 , gradiente medio menor de 40mmHg y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor del 50%. Se excluyeron dos pacientes por presentar datos ecocardiográficos incompletos y se realizó el estudio con 12 pacientes (figura 1).

Fig. 1: Diagrama de Flujo de la Inclusión de Pacientes al Estudio



Durante el seguimiento los doce pacientes fueron evaluados para recibir tratamiento quirúrgico (cambio valvular aórtico), sin embargo el procedimiento sólo se realizó en ocho. De los cuatro pacientes restantes, dos se consideraron de alto riesgo quirúrgico, uno no aceptó el procedimiento y uno refirió mejoría de sus síntomas. Estos cuatro pacientes se mantuvieron en tratamiento y vigilancia médica.

.Se analizaron 12 observaciones con 27 variables, se visualizó la estructura de los datos para verificar las dimensiones y las variables numéricas categóricas fueron convertidas a factores.

Las características demográficas de la población se detallan en la tabla 1.

Tabla 1: Características demográficas.

	Grupo con cambio		Grupo sin cambio		Valor p
	Valvular (n = 8)		Valvular (n = 4)		
Edad	59.63 ± 9.53		51.25 ± 24.49		0.40
Sexo	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	0.58
	4 (50%)	4 (50%)	3 (75%)	1 (5%)	
Hipertensión Arterial	1 (12.5%)		2 (50.0%)		0.24
Diabetes Mellitus	2 (25.0%)		2 (50.0%)		0.54
Otras Comorbilidades	3 (37.5%)		2 (50.0%)		1.0
HDL <50 mg/dL	2 (25.0%)		0 (0%)		0.51
LDL >100 mg/dL	1 (12.5%)		0(0%)		1.0
Triglicéridos >150 mg/dL	3 (37.5%)		0 (0%)		0.49
Uso de IECA o ARA	4 (50.0%)		2 (50.0%)		1.0
Uso de b-bloqueador	3 (37.5%)		3 (75.0%)		0.54
Uso de calcio antagonistas	1 (12.5%)		1 (25%)		1.0
Uso de espironolactona	1 (12.5%)		0 (0%)		1.0
Uso de estatinas	1 (12.5%)		1 (25.0%)		1.0
Uso de antiagregantes plaquetarios	4 (50.0%)		1 (25.0%)		0.57
Síntomas de angina	1 (12.5%)		2 (50.0%)		0.23
Síntomas de disnea	6 (75.0%)		2 (50.0%)		0.54
Eventos de Síncope	2 (25.0%)		0 (0%)		0.51
Clase funcional NYHA I	2 (25.0%)		2 (50.0%)		0.54
Clase funcional NYHAII	6 (75.0%)		2 (50.0%)		

Se realizaron pruebas exactas de Fisher para determinar si las variables demográficas basales son diferentes entre los grupos. No existe evidencia de diferencias basales estadísticamente significativas.

Se identificó una defunción en el grupo de los pacientes sin cambio valvular aórtico y una defunción en el grupo con cambio valvular; ambas causas de defunción fueron consideradas de etiología cardiovascular, de acuerdo a los datos del acta de defunción. Ninguno de los dos pacientes falleció en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Una defunción fue notificada directamente por un familiar y la otra defunción se identificó por vía telefónica. No fue posible identificar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de defunciones ($p = 0.98$).

Análisis de Tiempo a Reingreso

En los dos grupos se identificó el tiempo en días para que ocurriera un internamiento por causa cardiovascular. En el grupo sin cambio valvular aórtico el inicio del conteo de los días fue desde el momento del diagnóstico, en el grupo con cambio valvular aórtico el conteo inició después de la sustitución valvular. En el grupo de pacientes sin cambio valvular aórtico se identificaron dos internamientos, uno por angor y otro por deterioro de clase funcional. En el grupo de pacientes con cambio valvular aórtico únicamente se identificó un internamiento por palpitations asociadas a fibrilación auricular.

Se siguió a los pacientes por una media de 1374.58 ± 910.64 días y se registró la fecha de primer internamiento por causa de origen cardiovascular.

El modelo no fue significativo ($p = 0.24$). En el grupo sin cambio valvular ($n = 4$) ocurrieron 2 eventos de internamiento; en el de pacientes con cambio valvular ($n = 8$), ocurrió un evento de internamiento. La mediana de días hasta un internamiento en el grupo sin cambio valvular fue de 260, [IC 95% 245 – 275]. La mediana de días hasta un internamiento en el grupo con cambio valvular no puede ser calculada ya que sólo se presentó un evento a los 20 días. El Hazard Ratio (HR) para presentar un internamiento fue de 0.248 [IC95% 0.022 -2.74] en los pacientes operados de cambio valvular en comparación con los no operados. Se muestra esta relación gráficamente mediante una curva de Kaplan-Meier en la figura 2.

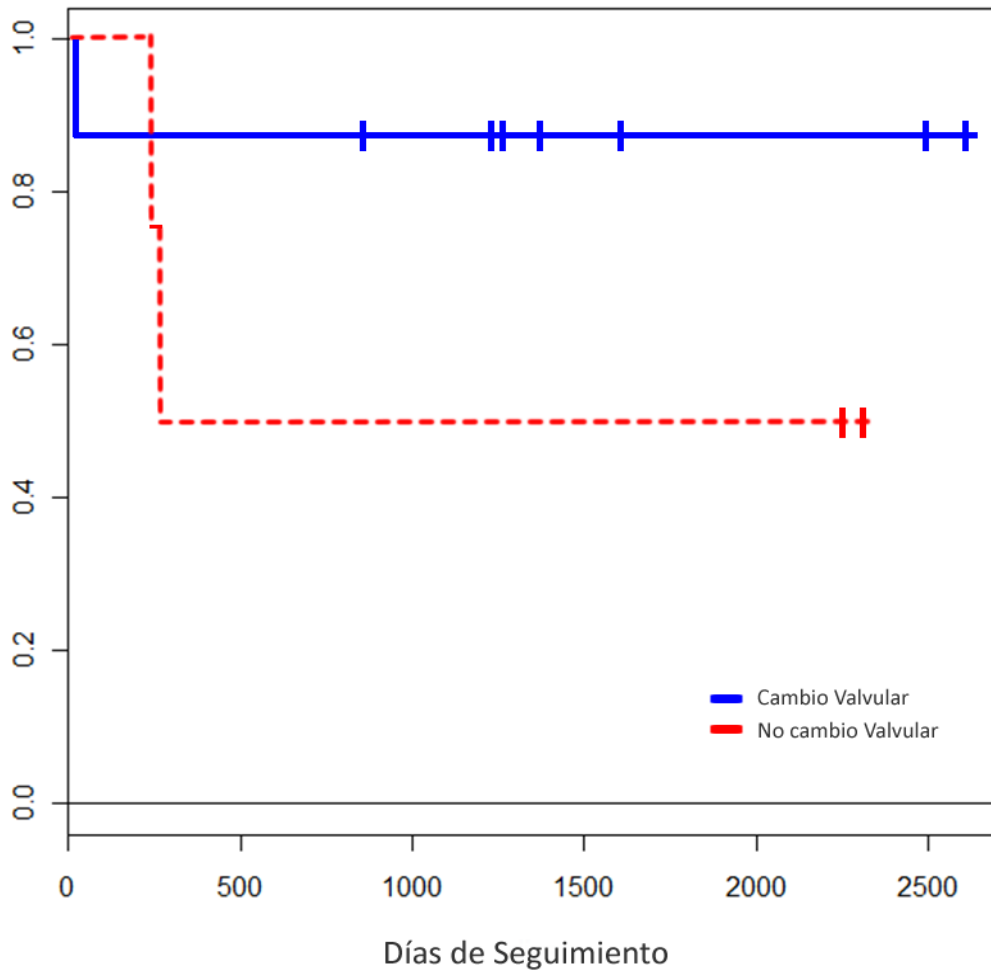


Fig. 2: Curva de Kaplan-Meier para internamientos por causa de origen cardiovascular.

En el eje de las X se muestran los días de seguimiento, en el de las Y, la proporción de pacientes que presentaron el evento. La curva superior muestra a los pacientes operados de recambio valvular, mientras que la curva inferior, a los no operados. Cada barra sobre las curvas indica el fin del seguimiento de los pacientes individuales. No existe diferencia estadísticamente significativa entre las curvas ($p = 0.24$).

Debido al bajo número de pacientes analizados y a la proporción de eventos, el poder estadístico fue de 4.1%, lo cual significa que existe una alta probabilidad de que se cometió un error de tipo 2.

Análisis de los Parámetros Ecocardiográficos

En todos los pacientes se realizó una medición ecocardiográfica basal al momento del diagnóstico de la estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente, así como una final al término del periodo de seguimiento. Se midieron la FEVI, los diámetros epicárdicos diastólicos y sistólicos, el gradiente transvalvular medio y el área valvular. Al momento del ecocardiograma basal ningún paciente había recibido tratamiento quirúrgico.

Para determinar si existen diferencias en los parámetros ecocardiográficos basales entre los dos grupos se realizó una prueba de ANOVA de 2 vías para cada uno de ellos. Los resultados se presentan en la tabla 2:

Tabla 2: Parámetros ecocardiográficos basales.

Variable	Grupo con cambio	Grupo sin cambio	Valor p	Valor r ²
	Valvular (n = 8)	Valvular (n = 4)		
FEVI	60.2% [IC95% 55.78 – 64.62]	64.67% [IC95% 57.08– 72.25]	0.24	N/A
Diámetro Diastólico	36.0 mm [IC95% 23.49 – 48.51]	45.67 mm [IC95% 37.23 – 54.11]	0.11	N/A
Diámetro Sistólico	18.8 mm [IC95% 9.87 – 27.73]	29.17 mm [IC95% 23.40 – 34.93]	0.024	0.45
Gradiente Medio de la Válvula Aórtica	28.6 mmHg [IC95% 24.16 – 33.04]	34.33 mmHg [IC95% 30.48 – 38.18]	0.028	0.43
Área de la Válvula Aórtica	0.88cm ² [IC95% 8.25 – 9.36]	0.71cm ² [IC95% 5.77 – 8.56]	0.028	0.36

Existen diferencias estadísticamente significativas basales entre los parámetros de diámetro sistólico, gradiente medio de la válvula aórtica y área de la válvula aórtica entre los dos grupos. En todos los casos la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de los residuos fue >0.05 , lo cual indica que es válido realizar ANOVA para la comparación de los datos.

Para determinar si existen diferencias en los parámetros ecocardiográficos basal y final, se realizaron pruebas de T de student para medidas pareadas en cada uno de los grupos. Los resultados del análisis se presentan en la tabla 3.

Tabla 3: Parámetros ecocardiográficos iniciales y finales.

Variable	Ecocardiograma Inicial	Ecocardiograma Final	Valor p
Grupo con Cambio Valvular (n = 8)			
FEVI	60.2% [IC95% 55.78 - 64.62]	62.2% [95%IC 53.31 - 71.08]	0.69
Diámetro Diastólico	36.0 mm [IC95% 23.49 - 48.51]	43.4 mm [95%IC 29.92 - 56.88]	0.047
Diámetro Sistólico	18.8 mm [IC95% 9.87 - 27.73]	27.6 mm [95%IC 14.01 - 41.19]	0.11
Gradiente Medio de la Válvula Aórtica	28.6 mmHg [IC95% 24.16 - 33.04]	14.6 mmHg [95%IC 3.58 - 25.62]	0.025
Grupo sin Cambio Valvular (n = 4)			
FEVI	64.67% [IC95% 57.08 - 72.25]	60.17% [95%IC 51.25 - 69.08]	0.35
Diámetro Diastólico	45.67 mm [IC95% 37.23 - 54.11]	45.83 mm [95%IC 34.98 - 56.69]	0.98
Diámetro Sistólico	29.17 mm IC95% [23.40 - 34.93]	29.33 mm [95%IC 23.79 - 34.87]	0.95
Gradiente Medio de la Válvula Aórtica	34.33 mmHg [IC95% 30.48 - 38.18]	40.0 mmHg [95%IC 22.04 - 57.96]	0.45

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la medición basal y final del diámetro diastólico y el gradiente medio de la válvula aórtica en el grupo que fue sometido a cambio valvular.

La media de las diferencias del diámetro diastólico en el grupo de pacientes que fue sometido a cambio valvular fue de 7.4 mm ($p = 0.047$). La d de Cohen es de 0.447, [95%CI 0.021 – 1.35], lo que indica un tamaño del efecto moderado.

La media de las diferencias del gradiente medio de la válvula aórtica en el grupo de pacientes que fue sometido a cambio valvular fue de 14.0 mmHg ($p = 0.025$). La d de Cohen es de 0.921, [95%CI 0.185 – 1.758], lo que indica un tamaño del efecto grande.

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes que no recibieron cambio valvular aórtico.

Se muestran estas relaciones gráficamente en las figuras 3 a 6.

FEVI

La media de la FEVI final de los pacientes sometidos a cambio valvular, 62.2%, [95%IC 53.31 – 71.08] no es diferente a la de los pacientes no sometidos a cambio valvular, 60.17%, [95%IC 51.25 – 69.08] ($p = 0.39$). Estas relaciones se muestran gráficamente en la figura 3.

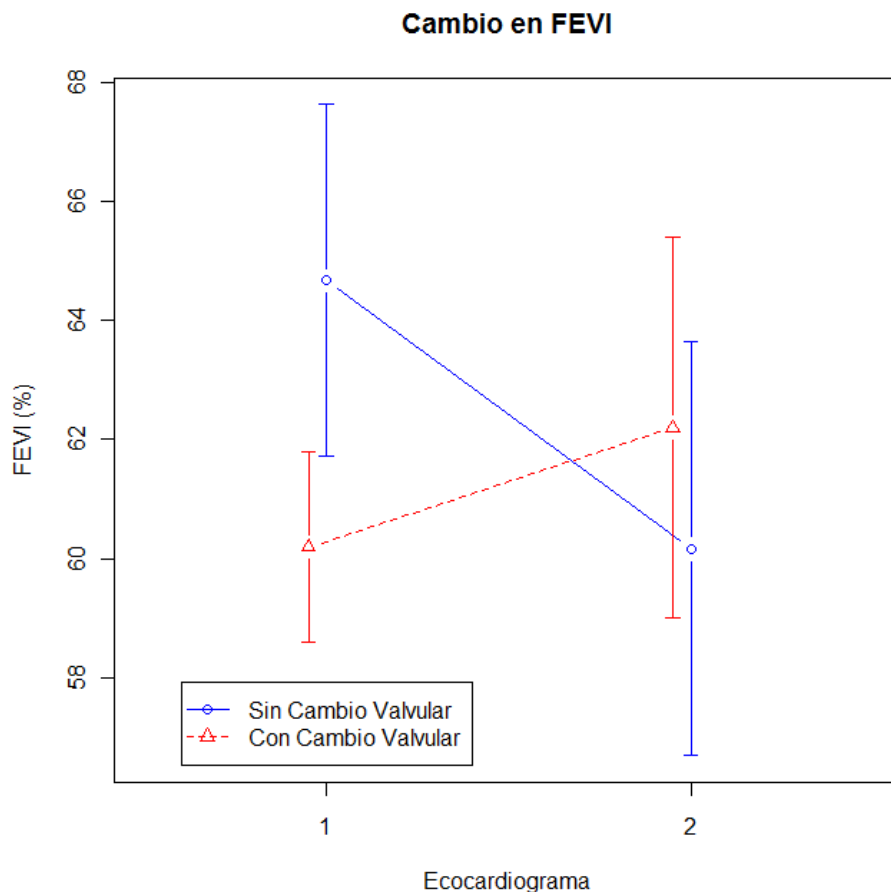


Fig. 3: Cambio en la FEVI de acuerdo al tratamiento.

En el eje de las X se muestran la medición de la FEVI por ecocardiografía al momento del diagnóstico de la estenosis aórtica grave de bajo gradiente (1), y al final del seguimiento (2). Las barras sobre las viñetas indican el error estándar. No existe diferencia estadísticamente significativa entre las mediciones finales ($p = 0.39$).

Diámetro Diastólico del Ventrículo Izquierdo

La media del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo final de los pacientes sometidos a cambio valvular, 43.4 mm, [95%IC 29.92 – 56.88] no es diferente a la de los pacientes no sometidos a cambio valvular, 45.83 mm, [95%IC 34.98 – 56.69] ($p = 0.70$). Estas relaciones se muestran gráficamente en la figura 4.

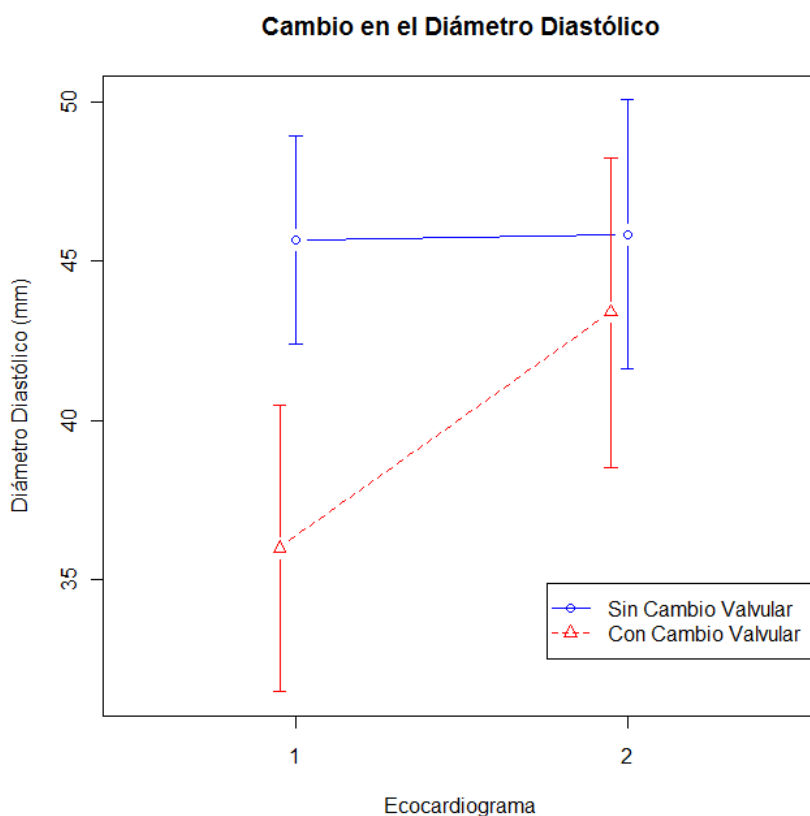


Fig. 4: Cambio en el diámetro diastólico de acuerdo al tratamiento.

En el eje de las X se muestran la medición del diámetro diastólico por ecocardiografía al momento del diagnóstico de la estenosis aórtica grave de bajo gradiente (1), y al final del seguimiento (2). Las barras sobre las viñetas indican el error estándar. No existe diferencia estadísticamente significativa entre las mediciones finales ($p = 0.70$).

Diámetro Sistólico del Ventrículo Izquierdo

La media del diámetro sistólico del ventrículo izquierdo final de los pacientes sometidos a cambio valvular, 27.6 mm, [95%IC 14.01– 41.19] no es diferente a la de los pacientes no sometidos a cambio valvular, 29.33 mm, [95%IC 23.79– 34.87] ($p = 0.74$). Estas relaciones se muestran gráficamente en la figura 5.

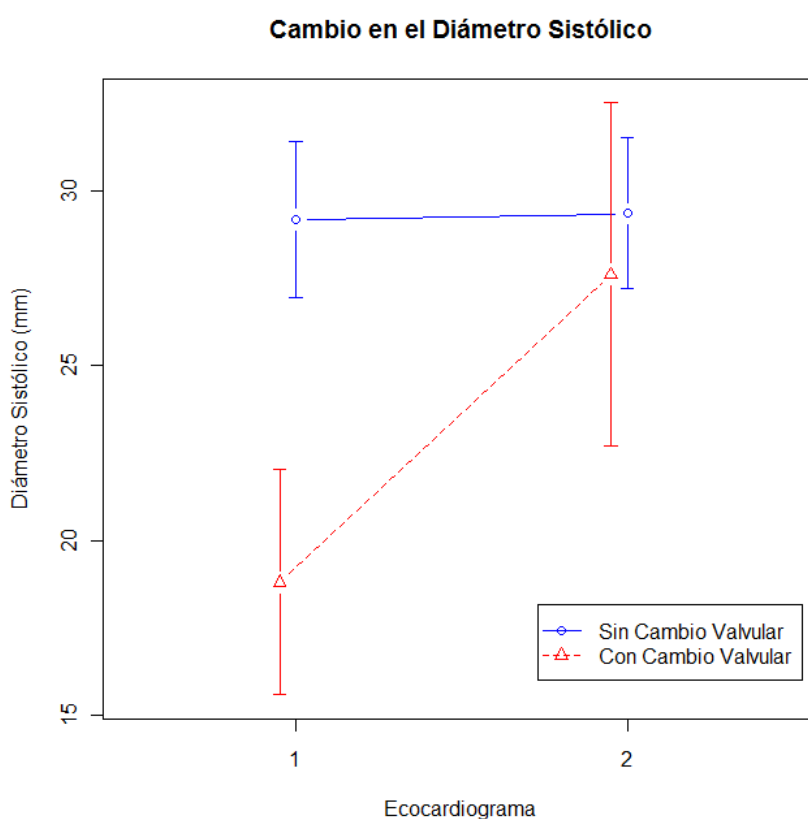


Fig. 5: Cambio en el diámetro sistólico de acuerdo al tratamiento.

En el eje de las X se muestran la medición del diámetro sistólico por ecocardiografía al momento del diagnóstico de la estenosis aórtica grave de bajo gradiente (1), y al final del seguimiento (2). Las barras sobre las viñetas indican el error estándar. No existe diferencia estadísticamente significativa entre las mediciones finales ($p = 0.74$).

Gradiente Medio de la Válvula Aórtica

La media del gradiente medio de la válvula aórtica final de los pacientes sometidos a cambio valvular, 14.6 mmHg, [95%IC 3.58– 25.62] es menor a la de los pacientes no sometidos a cambio valvular, 40.0 mmHg, [95%IC 22.04– 57.96] ($p = 0.015$). El índice R^2 es de 0.497, lo que indica que se puede explicar el 49.7% de la variación en el gradiente medio de la válvula aórtica través de la variable tratamiento. El tamaño del efecto es de 25.40, [95%CI 6.14 – 44.66] mmHg. La d de Cohen es de 1.49 [95%CI 0.60 - 2.34], lo que indica un tamaño del efecto muy grande. Estas relaciones se muestran gráficamente en la figura 6.

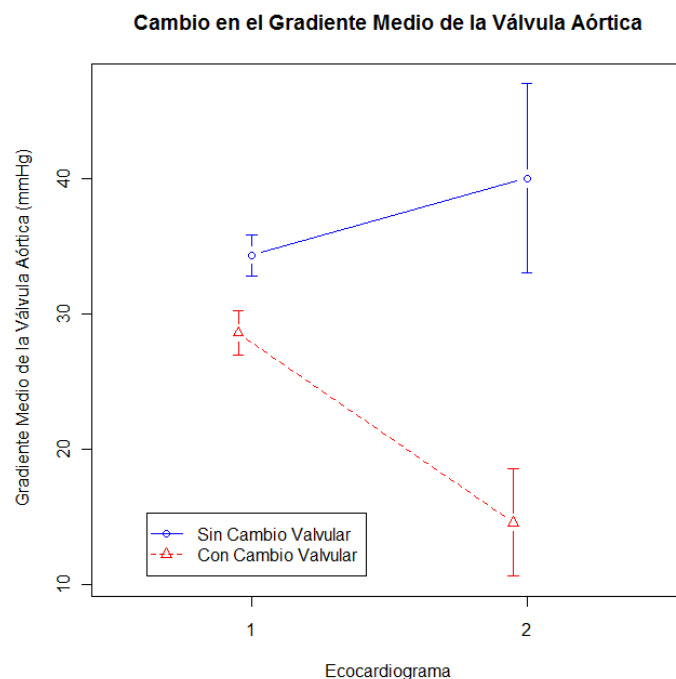


Fig. 6: Cambio en el gradiente medio de la válvula aórtica de acuerdo al tratamiento.

En el eje de las X se muestran la medición del gradiente medio de la válvula aórtica por ecocardiografía al momento del diagnóstico de la estenosis aórtica grave de bajo gradiente (1), y al final del seguimiento (2). Las barras sobre las viñetas indican el error estándar. Existe diferencia estadísticamente significativa entre las mediciones finales ($p = 0.015$).

DISCUSION

La estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente ha sido considerada como una entidad controvertida, algunos autores aseguran que es un diagnóstico incorrecto por errores al realizar las mediciones ecocardiográficas. Estos autores exhortan a un mejor consenso para establecer adecuadamente los criterios por ecocardiografía para el diagnóstico de la estenosis aórtica grave (19-21); sin embargo, en los últimos años, otros autores se han referido a esta entidad como una variable de los pacientes con estenosis aórtica grave en los que se ha identificado un peor pronóstico (11).

La prevalencia de bajo gradiente en pacientes con área valvular menor a 1cm^2 y con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo igual o mayor del 50% se ha reportado en 25 al 35%(11,18). En México no existen hasta el momento estudios que reporten la prevalencia de esta entidad. Nosotros identificamos por primera ocasión que la prevalencia de la estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" fue del 7.5 % en el periodo comprendido de 2006 a 2008. Sin lugar a duda es una cifra mucho menor a la referida en otros estudios internacionales, lo cual pudiera ser explicado por la variabilidad diagnóstica del método ecocardiográfico por ser un estudio operador-dependiente y al sesgo diagnóstico debido a la controversia de la propia patología.

En la literatura se ha comparado la mortalidad en pacientes con diagnóstico de estenosis valvular aórtica grave contra los de bajo gradiente, encontrando

menor sobrevida en el segundo grupo (11). Recientemente Ozkan y cols demostraron que los pacientes con estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente tenían menor mortalidad si eran llevados a cambio valvular en comparación con los que mantuvieron tratamiento médico; adicionalmente, el grupo de tratamiento médico presentó mayor prevalencia de diabetes mellitus, mayores niveles de creatinina sérica y mayor uso de diuréticos (23). La tasa de mortalidad general reportada es de 24% en pacientes con esta enfermedad (11), mientras que en nuestro estudio encontramos una mortalidad por causa cardiovascular del 16.6% en un seguimiento de cuatro años; una defunción en cada grupo, haciendo imposible identificar una diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados parecen deberse al bajo número de pacientes incluidos en el análisis, ya que la mayoría de los estudios realizados sobre este padecimiento, tienen seguimiento menor al nuestro y los resultados del estudio de Ozkan confirman esta hipótesis.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el tiempo a reingreso por causa cardiovascular entre los dos grupos de pacientes. No encontramos ningún estudio previo que comparase las tasas de reingreso entre los pacientes con estenosis aórtica de bajo flujo paradójico con tratamiento quirúrgico y sin éste. En nuestro estudio se identificó una media de 260 días para que ocurriera un evento de reingreso por causa cardiovascular en el grupo sin cambio valvular. La etiología de estos eventos fueron angor o deterioro de la clase funcional NYHA; mientras que en el grupo con cambio valvular, se presentó un único evento de fibrilación auricular que ameritó reingreso 20 días después del cambio valvular, lo cual probablemente pudiera estar relacionado

con el evento quirúrgico. A pesar de que el análisis de regresión tiempo-evento muestra diferencias clínicamente relevantes, no se logró identificar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.24$), pero existe una tendencia a la reingreso temprana en los pacientes sin cambio valvular aórtico.

La estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente se ha relacionado con remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo más pronunciado, cavidad del ventrículo izquierdo más pequeña, disfunción miocárdica intrínseca, fibrosis miocárdica, menor fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, mayor aumento de la postcarga, hipertensión arterial sistémica, género femenino y menor sobrevivencia (11,13,22). En nuestro estudio no fue posible determinar la presencia de remodelado concéntrico, la fibrosis miocárdica o la postcarga; sin embargo nuestros pacientes tuvieron diámetros diastólicos y sistólicos compatibles con ventrículos de menor tamaño y cavidad pequeña, promedio del área valvular menor a 1cm^2 y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo conservada (FEVI mayor al 50%). La cifra más baja identificada fue 55%, y la más alta, 72%. La ausencia de diferencia estadísticamente significativa, tanto al momento del diagnóstico, como al final del seguimiento nos hace pensar que la función sistólica del ventrículo izquierdo no se encuentra afectada por la patología, por lo que sugerimos, no ser tomada como un parámetro independiente para el pronóstico de la enfermedad.

Todos los pacientes identificados en nuestro estudio tenían áreas valvulares menores a 1cm^2 , identificadas mediante ecocardiografía transtorácica, doppler y la fórmula de continuidad. El área valvular fue significativamente menor

entre los pacientes sin cambio valvular, lo cual podría indicar que presentaban una valvulopatía de mayor repercusión hemodinámica, sin embargo, no tener estas cifras indexada para la superficie corporal, no es posible afirmar esta aseveración. Se debe recordar que la presencia de síntomas en pacientes con áreas valvulares menores a 1.5 cm^2 son el principal predictor para considerar a una valvulopatía como de importante repercusión hemodinámica y considerar un tratamiento quirúrgico a la brevedad posible.

El diámetro diastólico no presenta diferencias entre ambos grupos. Existe diferencia estadísticamente significativa en el diámetro sistólico; el grupo con cambio valvular aórtico presentó menores diámetros, lo cual se relaciona con una cavidad ventricular más pequeña y un gradiente medio transvalvular aórtico menor, característico de los pacientes con estenosis valvular aórtica de bajo flujo paradójico. Esto podría hacer pensar que los pacientes que fueron sometidos a cambio valvular eran realmente pacientes que se beneficiarían más con la cirugía en comparación con los pacientes que no recibieron un cambio valvular y que tenían un diámetro sistólico mayor. Los pacientes que no fueron sometidos a cambio valvular mantuvieron los diámetros diastólicos y sistólicos casi en las mismas cifras, mientras que los pacientes con cambio valvular aumentaron sus diámetros sistólicos hasta el punto de que la diferencia apreciada en un principio ya no se observó al final del seguimiento. Esto probablemente se deba a que los pacientes no intervenidos mantuvieron la obstrucción del tracto de salida y no existió modificación de la remodelación miocárdica necesaria para vencer dicha obstrucción, mientras que en los

pacientes con cambio valvular aórtico, al disminuir la obstrucción del tracto de salida, mejoro la remodelación miocárdica y aumento el diámetro sistólico.

El gradiente medio transvalvular fue calculado con ecocardiografía doppler por medio de la fórmula de Bernoulli. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en este parámetro entre los grupos, tanto en las mediciones basales, como finales. Identificamos un mayor gradiente en los pacientes no sometidos a cambio valvular aórtico, lo cual probablemente se explique debido a que este grupo tuvo mayor probabilidad de ser considerado como candidatos a un cambio valvular; sin embargo, el que los pacientes con un gradiente medio menor fueran intervenidos con mayor frecuencia pudiera indicar que el grupo de pacientes sin cambio valvular fue considerado como de alto riesgo transoperatorio, evitando la sustitución valvular por parte del equipo quirúrgico. Al realizar un cambio valvular aórtico, se retira la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo y el gradiente medio disminuye al no existir una diferencia de presión importante entre el ventrículo izquierdo y la aorta, lo cual se puede apreciar en la segunda medición de la figura 6.

Existe evidencia sobre la mayor mortalidad en los pacientes con estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente en comparación con los pacientes con estenosis aortica grave, se ha demostrado que los pacientes con bajo gradiente tienen menor fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, mayor postcarga y ventrículos izquierdos de menor tamaño (11). Estas características podrían ser la clave de su peor pronóstico y mayor mortalidad. Creemos que los pacientes con estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente son

intervenidos quirúrgicamente en forma más tardía, presentan más comorbilidades, mayor edad y mayor riesgo quirúrgico, por lo que su evolución y pronóstico es peor, sin embargo, será necesario realizar un estudio de cohorte para observar si esto sucede en realidad.

Los resultados de este estudio nos hacen considerar si la estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente tiene menor prevalencia en nuestra población que la reportada en la literatura por alguna causa técnica o por alguna diferencia en la historia natural de la enfermedad en nuestro medio. Nuestra hipótesis es que la prevalencia se encuentra infra-estimada y proponemos la realización de un estudio prospectivo cegado en el que todo paciente con diagnóstico por ecocardiografía transtorácica de estenosis valvular aórtica grave pudiera ser estudiado por ecocardiografía transesofágica simultánea para corroborar la medición por planimetría tridimensional del área valvular. Dicho estudio debería estar acompañado de un análisis de concordancia de los valores ecocardiográficos de los criterios diagnósticos de la estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente entre las dos técnicas, a fin de intentar llegar a una concordancia superior a la reportada por Cristina y cols (ICC 0.505, IC 95% [0.290-0.671]).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debido a que este es un estudio retrospectivo, no pudimos identificar todos los criterios para el diagnóstico de estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente como el índice de volumen sistólico, la impedancia valvuloarterial o

el área valvular aortica indexada. La muestra de pacientes que se obtuvo para el análisis estadístico fue muy pequeña, lo que compromete la validez interna del estudio y deja la duda de si al aumentar el tamaño de la muestra, se pudieran encontrar diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES.

La estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” tuvo una prevalencia del 7.5% entre los años de 2006 a 2008, menor a la reportada en otros estudios. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución, pronóstico o en la función ventricular sistólica medida por ecocardiografía entre los pacientes sometidos a cambio valvular comparados contra los manejados conservadoramente. Esta falta de diferencias probablemente se deba al bajo número de pacientes incluidos en el estudio, por lo que la mejor opción terapéutica para estos pacientes deberá de ser determinada en futuros estudios con mayor muestra.

Hasta el momento parece que el cambio valvular ofrece mayor sobrevida y mejoría en el remodelado cardíaco, lo cual hace pensar que es la mejor conducta terapéutica en la estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente, sin embargo no podemos hacer conclusiones definitivas, por lo que consideramos necesaria la realización de más estudios que aporten mejores evidencias.

Nuestra investigación marca una pauta en el inicio del estudio de la estenosis valvular aórtica grave de bajo gradiente en México por ser el primer reporte sobre la evolución de pacientes con esta patología en el territorio nacional.

BIBLIOGRAFIA.

- (1)Guadalajara JF. Valvulopatías. En: Guadalajara JF, editor. Cardiología. 7^a ed. México Méndez Editores. 2012 pp. 641-714.
- (2)Avila M, Soto V, Fortoul T, Valvulopatias no reumáticas. Arch Cardiol Mex 2004.74:474-77
- (3) Otto C, Bonow R. Valvular heart disease. En: Liby P, Bonow R, Mann D, Zipes D, (eds.)Braunwald's. Heart disease a textbook of cardiovascular. 9th Ed. Philadelphia, Saunders, Elsevier. Chap 66.2012.pp.1468-1477.
- (4) Díaz G, Zamorano N, Hernández J, Martínez C, Arenas J, et al. Correlación entre el índice de pérdida de trabajo-latido ventricular izquierdo y el área valvular aórtica en pacientes con estenosis aórtica. Arch Cardiol Mex 2009;79(2):121-126
- (5) Jackson CF, Wenger N. Enfermedad cardiovascular en el anciano. Rev Esp Cardiol. 2011;64:697–712.
- (6) Hernandez M, Careaga G, Argüero R. Diagnóstico y tratamiento de la patología valvular aórtica: Estado actual.
- (7)Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2012;60:169–80.
- (8) Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? Hypertension. 2003;41:1268–72.

(9) Lancellotti P, Dulgheru R. Evolución clínica de la estenosis aórtica: cuando el flujo marca la diferencia. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(4):248–250

(10) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Esquivas G, Baumgartner H, Borger M, Carrel T, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, O'Connell U, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Joint Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012; 33: 2451-2496.

(11) Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low flow, low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation.* 2007;115:2856–64.

(12) Lancellotti P, Donal E, Magne J, O'Connor K, Moonen ML, Cosyns B, et al. Impact of global left ventricular afterload on left ventricular function in asymptomatic severe aortic stenosis: a two-dimensional speckle-tracking study. *Eur J Echo- cardiogr.* 2010;11:537–43.

(13) Herrmann S, Stork S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, et al. Low- gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:402–12.

(14) Barasch E, Fan D, Chukwu EO, Han J, Passick M, Petillo F, et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low

trans- valvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis.* 2008;17:81–8.

(15) Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathiew P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1259–67.

(16)osenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343: 611–7.

(17) Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59: 235–43.

(18) González-Cánovas C, Muñoz-Esparza C, Oliva MJ, González-Carrillo J, López-Cuenca A, et al. Estenosis aórtica grave con bajo gradiente y fracción de eyección normal:¿una cuestión de mala clasificación?.*Rev Esp Cardiol.* 2013;66:255-60.

(19) Jander N. Low-gradient 'severe' aortic stenosis with preserved ejection fraction:new entity, or discrepant definitions? *Eur Heart J.* 2008;10:e11–5. 13.

(20) Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 2008;29:1043–8.

(21)Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwol FC, Kienzle RP, Neumann FJ,

Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart*. 2010;96:1463–8.

(22) Lancellotti P, Donal E, Magne J, O'Connor K, Moonen ML, Cosyns B, et al. Impact of global left ventricular afterload on left ventricular function in asymptomatic severe aortic stenosis: a two-dimensional speckle-tracking study. *Eur J Echo-cardiogr*. 2010;11:537–43.

(23) Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia S, Tuzcu M, Marwick T. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001094