



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA LA EVALUACIÓN Y EL MANEJO DE
PACIENTES CON ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA**

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

**GPC N°13
Mayo 2018**

IETSI | INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
EsSalud | SALUD E
INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Giannina Mollineli Aristondo

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Alfredo Roberto Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Joshi Rosa Magaly Acosta Barriga

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Hector Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- David Germán Gálvez Caballero, Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Hector Edward Van Dyck Arbulú, Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- César Nicolás Conde Vela, Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Gladys Martha Espinoza Rivas, Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Julio Alberto Morón Castro, Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Jorge Luis Ortega Díaz, Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Zoila Ivonne Rodríguez Urteaga, Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), EsSalud
- Jorge Huaranga Marcelo, IETSI, EsSalud
- Álvaro Taype Rondán, IETSI, EsSalud
- Raúl Alonso Timaná Ruiz, IETSI, EsSalud

Grupo validador

- Enrique Saúl Sanabria Perez, Cardiólogo, Sociedad Peruana de Cardiología del Perú.
- José Roberto Murillo Beteta, Cardiólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara, EsSalud.
- Richard Salas Cordero, Cardiólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud.
- Víctor Augusto Enriquez Martínez, Cardiólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.
- Patricia Ríos Navarro, Cardióloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.

Revisor Externo

- Dr. José María Hernández García, Director de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.
- Dr. José Armando Mangione, Cardiólogo Intervencionista e Investigador Científico Senior. Director del área de Cardiología Intervencionista, Hospital Sao Joaquim Beneficencia Portuguesa, San Pablo, Brasil.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para la Evaluación y el Manejo de pacientes con Estenosis Aórtica Severa: Guía en Versión Corta. Lima: EsSalud; 2018”

Agradecimientos

A los Señores Christoper Alarcón Ruiz y José Fernández Chinguel, por su apoyo metodológico para la realización de la presente guía.

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimananar@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de Contenido

I.	FINALIDAD	7
II.	OBJETIVOS	7
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	7
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	7
	a. Nombre y código de CIE-10.....	7
V.	CONSIDERACIONES GENERALES.....	7
	a. DEFINICIÓN.....	7
	b. ETIOLOGÍA.....	8
	c. FISIOPATOLOGÍA	8
	d. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	9
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	9
	a. CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO.....	9
	b. MANEJO.....	10
	c. COMPLICACIONES	13
	d. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	13
	e. FLUJOGRAMA DE MANEJO.....	14
VII.	ANEXOS	15
	Anexo N°1: Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas	15
	Anexo N°2: Desarrollo metodológico	19
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

Siglas y Acrónimos

- **Términos estadísticos**
 - **DE:** Desviación estándar
 - **HR:** Hazard ratio
 - **OR:** Odds ratio
 - **RR:** Riesgo relativo
 - **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
- **Tipos de estudios:**
 - **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
 - **RS:** Revisión sistemática
 - **MA:** Metaanálisis
- **Términos clínicos:**
 - **SAVR:** Surgical Aortic Valve Replacement
 - **TAVR:** Transcatheter Aortic Valve Replacement
 - **CAD:** Enfermedad arterial coronaria
 - **PCI:** intervención coronaria percutánea
 - **VI:** Ventrículo izquierdo
- **Otros:**
 - **AGREE:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
 - **AMSTAR:** A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
 - **EsSalud:** Seguro Social de salud del Perú
 - **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC
 - **GEG-Local:** Grupo Elaborador de la GPC local
 - **GPC:** Guía de Práctica Clínica
 - **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
 - **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
 - **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA LA EVALUACIÓN Y EL MANEJO DE PACIENTES CON ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA**

VERSIÓN CORTA

I. FINALIDAD

- Contribuir a reducir la mortalidad en pacientes adultos con estenosis aórtica severa.
- Contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con estenosis aórtica severa.

II. OBJETIVOS

- Establecer recomendaciones basadas en evidencia para una adecuada evaluación y manejo de los pacientes adultos con estenosis aórtica severa.
- Contribuir a reducir las complicaciones en pacientes adultos con estenosis aórtica severa.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con estenosis aórtica severa. Las recomendaciones serán aplicadas por médicos cardiólogos, cirujanos cardiovasculares, internistas, intensivistas, radiólogos, médicos residentes de las diversas especialidades. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de ciencias de la salud, otros profesionales de la salud y pacientes.

El ámbito asistencial incluye los servicios en los que se realice el manejo de la estenosis aórtica severa, en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

- a. Nombre y código de CIE-10
 - Estenosis de la válvula aórtica (I35.0)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

a. DEFINICIÓN

Se conoce como estenosis aórtica al estrechamiento patológico del orificio de la válvula aórtica, que se caracteriza por una restricción de la salida del flujo de sangre

del ventrículo izquierdo hacia la aorta. Esta enfermedad es de naturaleza progresiva, y suele clasificarse como “severa” cuando el orificio de la válvula aórtica es menor de 1 cm², debido a que existe una gran obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo que, a su vez, condiciona un aumento de la gradiente de presión media transvalvular aórtica. En este escenario clínico podría expresarse inicialmente sin síntomas, pero ir progresando hasta presentar clínica de disnea, angina y síncope; lo que deteriora la calidad de vida del paciente y se relaciona con el aumento de la mortalidad (1-5).

La prevalencia de la estenosis aórtica es alrededor del 5% en adultos mayores de 65 años. Poco más 50% de los pacientes con estenosis aórtica severa no reportan síntomas al momento del diagnóstico. Se ha calculado que el riesgo de muerte súbita en pacientes con estenosis aórtica severa asintomática es alrededor de 1% al año, pero cuando el paciente desarrolla síntomas esto asciende a 3 – 5% en los siguientes 3 a 6 meses. Asimismo, casi el 50% de los pacientes con estenosis aórtica severa tienen enfermedad coronaria crónica. El único tratamiento que ha demostrado disminuir de manera considerable la mortalidad de la estenosis aórtica severa es el reemplazo valvular aórtico, sin embargo, existe mucha controversia sobre la evaluación, la estratificación, y el momento del reemplazo valvular (5,6).

b. ETIOLOGÍA

En general existen 3 causas primarias de estenosis aórtica (7) (8, 9):

- Válvula bicúspide congénita con calcificación sobreimpuesta.
- Calcificación de válvula normal trivalva. Alteraciones en el metabolismo mineral óseo contribuye a la enfermedad valvular aórtica (7, 10)
- Enfermedad valvular reumática: Fusión de las valvas con un pequeño orificio central, además se asocia a compromiso de válvula mitral.

Otras causas más raras son: lupus eritematosos sistémico, enfermedad de Fabry, artritis reumatoide, entre otras (11).

c. FISIOPATOLOGÍA

La estenosis aórtica es un fenómeno complejo progresivo donde interactúan diversos factores, tales como: factores genéticos, estructurales, metabólicos, hemodinámicos, inflamatorios y hormonales; además, se asocia a mecanismos aterogénicos como hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, diabetes (7).

Una lesión en el endotelio valvular llevará consigo de forma progresiva fibrosis, fusión comisural y calcificación; y a medida que pasa el tiempo esto reducirá el área valvular lo suficiente como para causar cambios hemodinámicos. A medida que el jet sistólico va incrementándose debido a la estenosis aórtica progresiva, va ejerciendo un mayor efecto traumático sobre las valvas aórticas (12, 13).

Todo esto trae consigo una obstrucción de la eyección ventricular izquierda, que genera una hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, lo cual es un mecanismo compensador que tiende a normalizar la postcarga. Sin embargo, el aumento de la masa ventricular izquierda trae consigo una disminución del volumen de la cavidad del ventrículo izquierdo, que a su vez aumenta la presión telediastólica; pero aún la presión auricular izquierda se mantiene en rangos normales. A medida que va reduciendo el área valvular aórtica, el periodo eyectivo ventricular izquierdo y la

velocidad del flujo transvalvular aórtico aumentan, generando una diferencia de presiones entre la aurícula y el ventrículo izquierdo; esta gradiente se correlaciona con la severidad de la estenosis. Por otra parte, todo esto genera un aumento de consumo de oxígeno por parte del miocardio debido a la hipertrofia, prolongación del periodo eyectivo y la constricción de las arterias coronarias; lo que lleva a una isquemia cardíaca que deteriora la contractibilidad del ventrículo izquierdo (14, 15).

Ya en una etapa más avanzada, la presión auricular izquierda y la presión capilar pulmonar empiezan a aumentar y eso se manifiesta con una disminución del volumen minuto, el volumen sistólico y la gradiente transvalvular. En etapas más avanzadas, se incrementa además la presión arterial pulmonar, la presión ventricular derecha y el ventrículo izquierdo se dilata progresivamente, y esto puede llevar a una insuficiencia mitral que aumenta aún más la presión arterial pulmonar.

d. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Se ha encontrado que tanto la tasa de progresión, así como la aparición de síntomas varía entre los pacientes.

En estudios observacionales se ha evaluado la contribución de ciertos factores que se asocian a un aumento de la tasa de progresión en pacientes con estenosis aórtica asintomática (10)(16).

- Área Valvular
- El grado de calcificación valvular
- Adultos mayores
- Sexo masculino
- Hipercolesterolemia
- Tabaquismo
- Diabetes Mellitus

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

Recomendaciones y Buenas Prácticas Clínicas en Estenosis Aórtica Severa

a. CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

- Para clasificar a los pacientes diagnosticados con estenosis aórtica en estenosis aórtica leve, moderada o severa; usar el sistema de clasificación de estenosis aórtica propuesto por la guía de AHA/ACC 2014 (no modificada en la actualización AHA/ACC 2017).

Punto de buena práctica clínica

b. MANEJO

- En pacientes con estenosis aórtica severa con indicación de SAVR o TAVR, sugerimos aplicar los scores de EuroSCORE II y STS para evaluar el riesgo quirúrgico para reemplazo valvular.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja.

- Se clasificará a los pacientes con estenosis aórtica severa según su riesgo quirúrgico como:
 - Riesgo Bajo: STS ó EuroSCORE II < 4%, sin fragilidad, ni comorbilidades y sin impedimentos para el procedimiento específico.
 - Riesgo Intermedio: STS ó EuroSCORE II entre 4% a 8%, con fragilidad no más que leve o con compromiso de no más de un órgano/sistema mayor que no mejorará postoperatoriamente, e impedimentos mínimos para el procedimiento específico.
 - Riesgo Alto: STS ó EuroSCORE II > 8%, o con fragilidad moderada – severa, con compromiso de no más de 2 órganos/sistemas mayores que no mejorarán postoperatoriamente, o un posible impedimento para el procedimiento específico.
 - Riesgo Prohibitivo: riesgo preoperatorio de mortalidad y morbilidad > 50% al año, con compromiso de ≥ 3 órganos/sistemas mayores que no mejorarán postoperatoriamente, fragilidad severa, o un impedimento severo para el procedimiento específico.

Punto de buena práctica clínica.

- En pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, sugerimos no realizar reemplazo valvular aórtico temprano de forma rutinaria.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja

- Los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática serán programados para reemplazo valvular temprano si tienen alguna de las siguientes condiciones:
 - Pacientes con FE del VI < 50%
 - Calcificación severa en válvula aórtica (≥ 3000 AU en hombres o ≥ 1600 AU en mujeres)
 - Un rápido incremento en la velocidad transaórtica (>0.3 m/s de incremento por año)
 - Estenosis aórtica muy severa (velocidad transaórtica ≥ 5.5 m/s o gradiente de presión media ≥ 60 mmHg)
 - Cambios hemodinámicos adversos (síntomas o disminución de la presión arterial) durante la prueba de esfuerzo
 - Hipertensión pulmonar severa sin otra explicación

Punto de buena práctica clínica

- Los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática deberán ser evaluados clínicamente cada 6 meses o cuando el paciente presente síntomas relacionados a la enfermedad (disnea, angina o síncope).

Punto de buena práctica clínica

- Los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, que empiecen a desarrollar síntomas serán evaluados para estratificación de riesgo y programación de reemplazo valvular aórtico.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año, se debe realizar el reemplazo valvular aórtico.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año y riesgo quirúrgico bajo, sugerimos la realización de SAVR como primera opción de manejo.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja

- En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año y riesgo quirúrgico moderado, sugerimos la realización de SAVR como primera opción de manejo.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja

- En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año y riesgo quirúrgico alto, sugerimos la realización de SAVR o TAVR.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja.

- En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año que sean catalogados como inoperables, sugerimos la realización de TAVR como primera opción de manejo.

Recomendación fuerte a favor. Calidad de la evidencia moderada.

- En los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año y riesgo quirúrgico bajo, considerar como tratamiento de primera elección la SAVR, sin necesidad de una evaluación previa por el Heart Team.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año y que tengan riesgo quirúrgico moderado (que además tengan: criterios de fragilidad, edad muy avanzada, índice de masa corporal inadecuado, o una co-morbilidad severa), riesgo quirúrgico alto, o que sean considerados inoperables: realizar una evaluación por el Heart Team para decidir su manejo.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática, en situaciones de emergencia, descompensación aguda, o en una cirugía no cardíaca; y que tengan

indicación de reemplazo valvular: considerar realizar valvulotomía percutánea como terapia puente para SAVR o TAVR.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática que tengan una expectativa de vida menor a un año, contraindicar SAVR y TAVR y realizar manejo paliativo.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática que sean sometidos a TAVR, seguir los procedimientos establecidos en las guías de procedimientos o protocolos locales.

Punto de buena práctica clínica

- Las discordancias en la estratificación de riesgo o manejo serán decididas por el Heart Team.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con estenosis aórtica severa en los que se decida realizar TAVR, recomendamos que el abordaje de primera elección sea el transfemoral.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja

- Cuando la vía transfemoral no sea posible, el Heart Team evaluará cada caso particular para definir el posible uso de otros abordajes como trans-subclavio, transapical, o transaórtico. El Heart Team tomará esta decisión en base a estudios de imágenes invasivos y/o no invasivos.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con estenosis aórtica severa en los que se decida realizar TAVR, que además presentan enfermedad arterial coronaria severa, sugerimos realizar PCI.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja

- En pacientes con estenosis aórtica severa en los que se decida realizar TAVR, que además presentan enfermedad arterial coronaria severa para la cual se haya decidido realizar PCI, sugerimos que el PCI sea realizado antes del TAVR.

Recomendación débil a favor. Calidad de la evidencia muy baja

- Realizar revascularización miocárdica (PCI para aquellos sometidos a TAVR, o cirugía de revascularización coronaria para aquellos sometidos a SAVR) cuando se encuentre enfermedad arterial coronaria severa (reducción $\geq 70\%$ en el diámetro de alguna arteria coronaria mayor, o reducción $\geq 50\%$ en el diámetro del tronco de la coronaria izquierda).

Punto de buena práctica clínica

- Los establecimientos de salud que realicen cirugía cardiovascular en pacientes con estenosis aórtica severa de riesgo quirúrgico intermedio, alto y/o riesgo prohibitivo deberían conformar un Heart Team que estará a cargo de decidir el manejo del paciente.

Punto de buena práctica clínica

- El Heart Team debe estar conformado al menos por:
 - Cardiólogo clínico con experiencia en patología valvular
 - Cardiólogo experto en imagen cardiovascular
 - Cardiólogo Intervencionista
 - Cirujano Cardiovascular con experiencia en patología valvular

Punto de buena práctica clínica

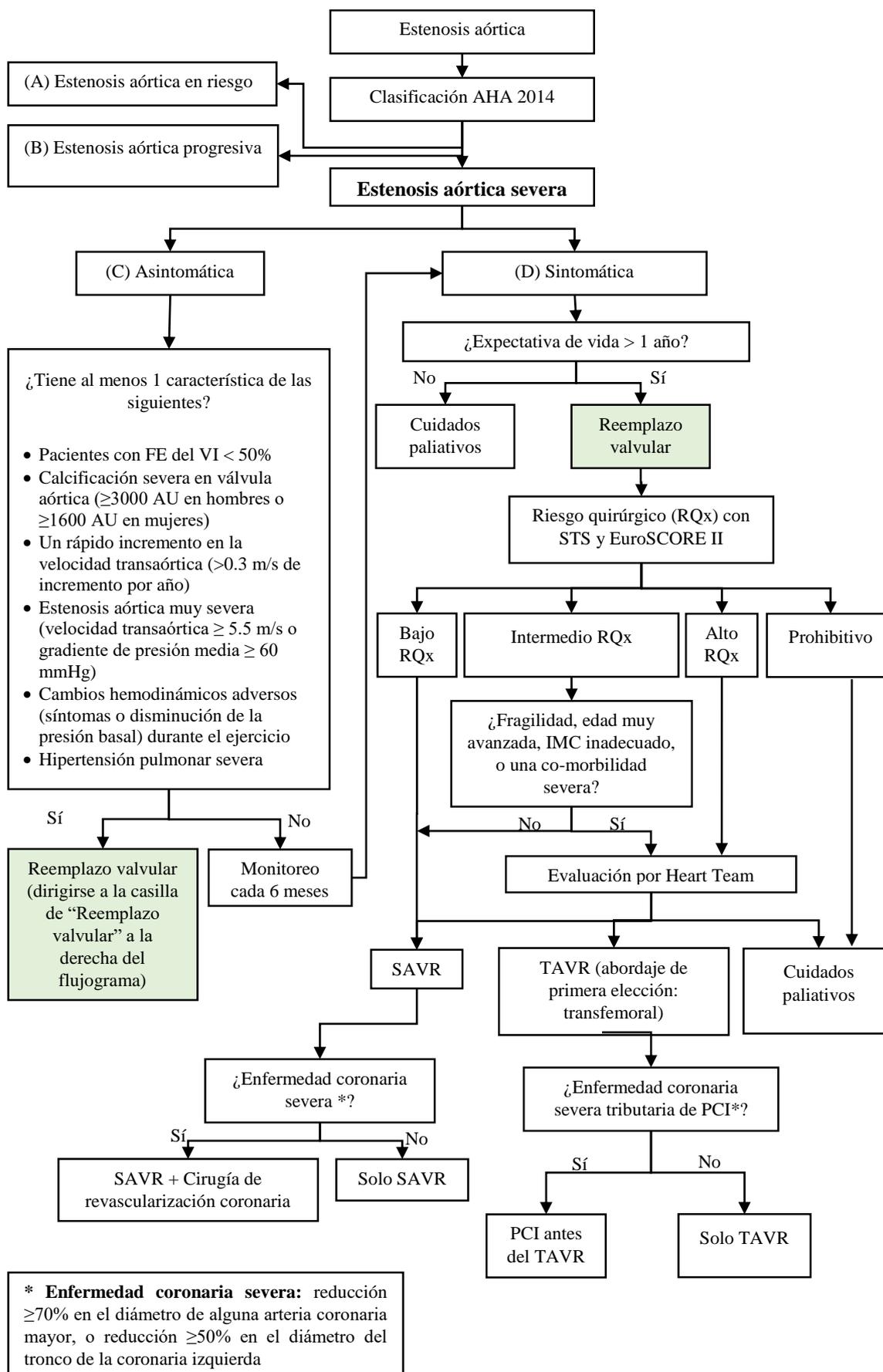
c. COMPLICACIONES

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

d. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

e. FLUJOGRAMA DE MANEJO



VII. ANEXOS

Anexo N°1: Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas

EVALUACIÓN INICIAL	
1. En pacientes con estenosis aórtica, ¿qué sistema de clasificación de severidad se debería usar?	
Para clasificar a los pacientes diagnosticados con estenosis aórtica en estenosis aórtica leve, moderada o severa; usar el sistema de clasificación de estenosis aórtica propuesto por la guía de AHA/ACC 2014 (no modificada en la actualización AHA/ACC 2017).	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
MANEJO	
2. En pacientes con estenosis aórtica severa, ¿qué score de riesgo quirúrgico se debería usar: STS o EuroSCORE II?	
En pacientes con estenosis aórtica severa con indicación de SAVR o TAVR, sugerimos aplicar los scores de EuroSCORE II y STS para evaluar el riesgo quirúrgico para reemplazo valvular.	<i>Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja</i>
Se clasificará a los pacientes con estenosis aórtica severa según su riesgo quirúrgico como: <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo Bajo: STS ó EuroSCORE II < 4%, sin fragilidad, ni comorbilidades y sin impedimentos para el procedimiento específico • Riesgo Intermedio: STS ó EuroSCORE II entre 4% a 8%, con fragilidad no más que leve o con compromiso de no más de un órgano/sistema mayor que no mejorará postoperatoriamente, e impedimentos mínimos para el procedimiento específico. • Riesgo Alto: STS ó EuroSCORE II > 8%, o con fragilidad moderada – severa, con compromiso de no más de 2 órganos/sistemas mayores que no mejorarán postoperatoriamente, o un posible impedimento para el procedimiento específico. • Riesgo Prohibitivo: riesgo preoperatorio de mortalidad y morbilidad > 50% al año, con compromiso de ≥ 3 órganos/sistemas mayores que no mejorarán postoperatoriamente, fragilidad severa, o un impedimento severo para el procedimiento específico 	Punto de buena práctica clínica
3. En pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, ¿se debería realizar el reemplazo valvular aórtico temprano o esperar que el paciente desarrolle síntomas?	

<p>En pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, sugerimos no realizar reemplazo valvular aórtico temprano de forma rutinaria.</p>	<p><i>Recomendación débil a favor</i> <i>Calidad de la evidencia muy baja</i></p>
<p>Los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática serán programados para reemplazo valvular temprano si tienen alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con FE del VI < 50% • Calcificación severa en válvula aórtica (≥ 3000 AU en hombres o ≥ 1600 AU en mujeres) • Un rápido incremento en la velocidad transaórtica (>0.3 m/s de incremento por año) • EAo muy severa (velocidad transaórtica ≥ 5.5 m/s o gradiente de presión media ≥ 60 mmHg) • Cambios hemodinámicos adversos (síntomas o disminución de la presión arterial) durante la prueba de esfuerzo • Hipertensión pulmonar severa sin otra explicación 	<p><i>Punto de buena práctica clínica</i></p>
<p>Los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática deberán ser evaluados clínicamente cada 6 meses o cuando el paciente presente síntomas relacionados a la enfermedad (disnea, angina o síncope).</p>	<p><i>Punto de buena práctica clínica</i></p>
<p>Los pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, que empiecen a desarrollar síntomas serán evaluados para estratificación de riesgo y programación de reemplazo valvular aórtico.</p>	<p><i>Punto de buena práctica clínica</i></p>
<p>4. En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática, ¿se debería realizar el reemplazo valvular aórtico quirúrgico (SAVR) o el reemplazo valvular aórtico percutáneo (TAVR)?</p>	
<p>En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año, se debe realizar el reemplazo valvular aórtico.</p>	<p><i>Punto de buena práctica clínica</i></p>
<p>En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año y riesgo quirúrgico bajo, sugerimos la realización de SAVR como primera opción de manejo.</p>	<p><i>Recomendación débil a favor</i> <i>Calidad de la evidencia muy baja</i></p>
<p>En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año y riesgo quirúrgico moderado, sugerimos la realización de SAVR como primera opción de manejo.</p>	<p><i>Recomendación débil a favor</i> <i>Calidad de la evidencia muy baja</i></p>
<p>En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año y riesgo quirúrgico alto, sugerimos la realización de SAVR o TAVR.</p>	<p><i>Recomendación débil a favor</i> <i>Calidad de la evidencia muy baja</i></p>

En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año que sean catalogados como inoperables, sugerimos la realización de TAVR como primera opción de manejo.	<i>Recomendación fuerte a favor.</i> <i>Calidad de la evidencia moderada</i>
En los pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año y riesgo quirúrgico bajo, considerar como tratamiento de primera elección la SAVR, sin necesidad de una evaluación previa por el Heart Team.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con expectativa de vida de más de un año y que tengan riesgo quirúrgico moderado (que además tengan: criterios de fragilidad, edad muy avanzada, índice de masa corporal inadecuado, o una co-morbilidad severa), riesgo quirúrgico alto, o que sean considerados inoperables: realizar una evaluación por el Heart Team para decidir su manejo.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática, en situaciones de emergencia, descompensación aguda, o en una cirugía no cardíaca; y que tengan indicación de reemplazo valvular: considerar realizar valvulotomía percutánea como terapia puente para SAVR o TAVR.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática que tengan una expectativa de vida menor a un año, contraindicar SAVR y TAVR y realizar manejo paliativo.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática que sean sometidos a TAVR, seguir los procedimientos establecidos en las guías de procedimientos o protocolos locales.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
Las discordancias en la estratificación de riesgo o manejo serán decididas por el Heart Team.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
5. En pacientes con estenosis aórtica severa en los que se decida realizar TAVR, ¿cuál debería ser la vía de abordaje de primera elección para el TAVR?	
En pacientes con estenosis aórtica severa en los que se decida realizar TAVR, recomendamos que el abordaje de primera elección sea el transfemoral.	<i>Recomendación débil a favor</i> <i>Calidad de la evidencia muy baja</i>
Cuando la vía transfemoral no sea posible, el Heart Team evaluará cada caso particular para definir el posible uso de otros abordajes como trans-subclavio, transapical, o transaórtico. El Heart Team tomará esta decisión en base a estudios de imágenes invasivos y/o no invasivos.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
6. En pacientes con estenosis aórtica severa en los que se decida realizar TAVR, que además presentan enfermedad arterial coronaria severa, ¿qué se debe hacer: no	

realizar intervención coronaria percutánea (PCI), realizar PCI previo al TAVR, o realizar PCI concomitante al TAVR?	
En pacientes con estenosis aórtica severa en los que se decida realizar TAVR, que además presentan enfermedad arterial coronaria severa, sugerimos realizar PCI.	<i>Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja</i>
En pacientes con estenosis aórtica severa en los que se decida realizar TAVR, que además presentan enfermedad arterial coronaria severa para la cual se haya decidido realizar PCI, sugerimos que el PCI sea realizado antes del TAVR.	<i>Recomendación débil a favor Calidad de la evidencia muy baja</i>
Realizar revascularización miocárdica (PCI para aquellos sometidos a TAVR, o cirugía de revascularización coronaria para aquellos sometidos a SAVR) cuando se encuentre enfermedad arterial coronaria severa (reducción $\geq 70\%$ en el diámetro de alguna arteria coronaria mayor, o reducción $\geq 50\%$ en el diámetro del tronco de la coronaria izquierda).	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
7. ¿Debería conformarse un Heart Team que decida el manejo del paciente con estenosis aórtica severa?	
Los establecimientos de salud que realicen cirugía cardiovascular en pacientes con estenosis aórtica severa de riesgo quirúrgico intermedio, alto y/o riesgo prohibitivo deberían conformar un Heart Team que estará a cargo de decidir el manejo del paciente.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
El Heart Team debe estar conformado al menos por: <ul style="list-style-type: none"> • Cardiólogo clínico con experiencia en patología valvular • Cardiólogo experto en imagen cardiovascular • Cardiólogo Intervencionista • Cirujano Cardiovascular con experiencia en patología valvular 	<i>Punto de buena práctica clínica</i>

Anexo N°2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 y en el Manual de adopción de guías de práctica clínica basadas en evidencia de EsSalud del 2016 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta GPC. Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html

A. Conformación del Grupo elaborador de guías (GEG)

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el GEG mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en Estenosis aórtica severa. El GEG quedó conformado por los siguientes miembros:

- Expertos del Seguro Social de Salud
- Expertos metodólogos
- Profesionales del IETSI

B. Declaración de conflictos de intereses

Los miembros del GEG firmaron una declaración de conflictos de intereses. Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

C. Formulación de las preguntas

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG-Local formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando que estas preguntas aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC. El listado de estas preguntas clínicas se muestra en la Tabla N° 1.

Tabla N° 1: Preguntas Clínicas

Tema	Preguntas clínicas
Evaluación inicial	Pregunta 1: En pacientes con estenosis aórtica, ¿qué sistema de clasificación de severidad se debería usar?
Manejo	Pregunta 2: En pacientes con estenosis aórtica severa, ¿qué score de riesgo quirúrgico se debería usar: STS o EuroSCORE II?
	Pregunta 3: En pacientes con estenosis aórtica severa asintomática, ¿se debería realizar el reemplazo valvular aórtico temprano o esperar que el paciente desarrolle síntomas?

	Pregunta 4: En pacientes con estenosis aórtica severa sintomática, ¿se debería realizar el reemplazo valvular aórtico quirúrgico (SAVR) o el reemplazo valvular aórtico percutáneo (TAVR)?
	Pregunta 5: En pacientes con estenosis aórtica severa en los que se decida realizar TAVR, ¿cuál debería ser la vía de abordaje de primera elección para el TAVR?
	Pregunta 6: En pacientes con estenosis aórtica severa en los que se decida realizar TAVR, que además presentan enfermedad arterial coronaria severa, ¿qué se debe hacer: no realizar intervención coronaria percutánea (PCI), realizar PCI previo al TAVR, o realizar PCI concomitante al TAVR?
	Pregunta 7: ¿Debería conformarse un Heart Team que decida el manejo del paciente con estenosis aórtica severa?

Para profundizar en la estructura de las preguntas clínicas en formato PICO, ver la versión en extenso de la guía.

D. Identificación de desenlaces

Mediante la revisión de la literatura y reuniones con el panel de expertos clínicos, se elaboró una lista de desenlaces por pregunta clínica PICO.

Para profundizar en la calificación de los desenlaces, ver la versión en extenso de la guía.

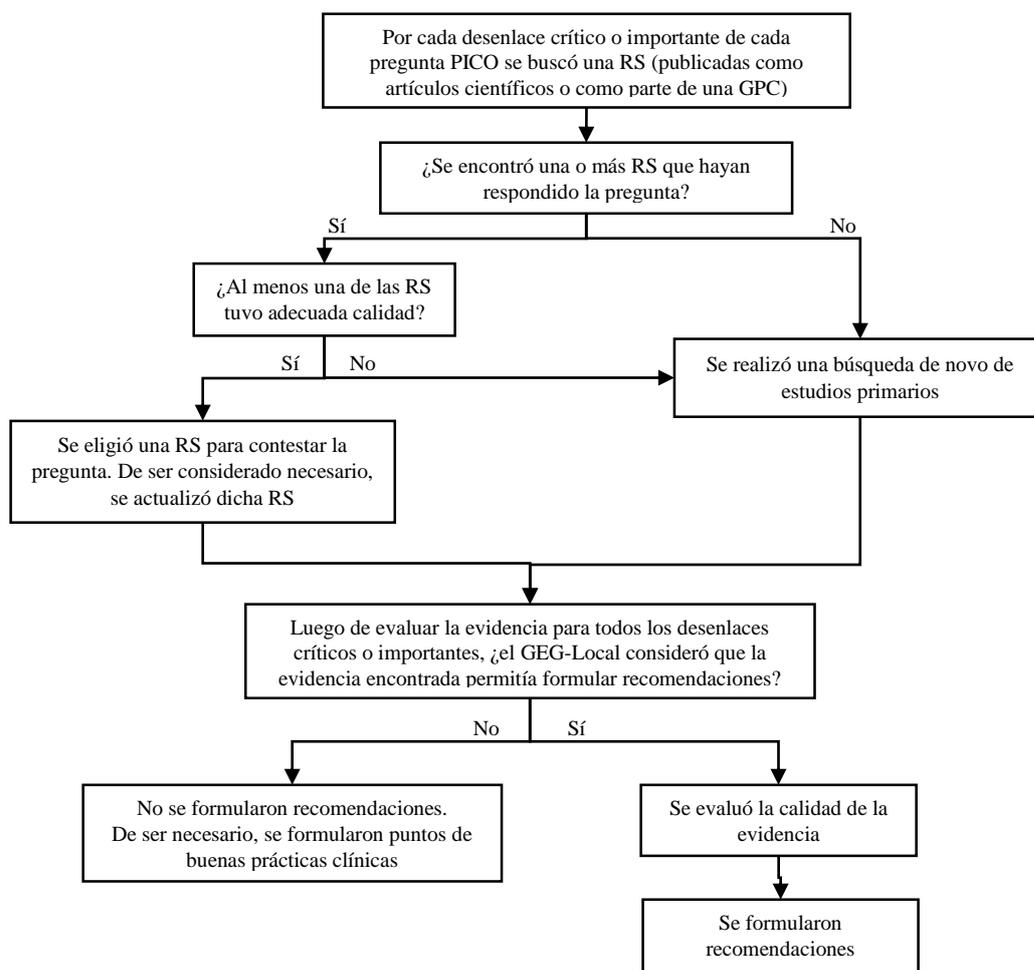
E. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos:

- Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.
- Cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG-Local.

Este proceso se muestra en la **Figura N° 1**.

Figura N° 1: Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas



E.1 Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC:

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 10 años (periodo 2007-2018) que hayan realizado RS y respondan alguna de las preguntas planteadas para la GPC local. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, durante enero del 2018.

Para consultar las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos y la lista de GPC recolectadas, consultar el Anexo N° 1 de la Guía.

Se encontraron 14 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC, de las cuales se preseleccionaron las 5 GPC que cumplieron con realizar RS para responder al menos una de las preguntas establecidas para la GPC local (ver **Tabla N° 2**). Esta RS debía cumplir con las siguientes características:

- Especificar en qué bases de datos se realizó la búsqueda
- Especificar los términos de búsqueda utilizados
- Especificar los criterios de inclusión de los estudios encontrados
- Fue posible identificar todos los estudios incluidos

Tabla N° 2: Listado de GPC encontradas

Título	Año	Realizaron revisiones sistemáticas para responder sus preguntas clínicas
ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.	2017	Sí
AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.	2014 (Act. 2017)	Sí
ACR Appropriateness Criteria® imaging for transcatheter aortic valve replacement	2013	No
STS Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures.	2013	Sí
Transcatheter aortic valve implantation. Expert Consensus of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society and the Polish Society of Cardio-Thoracic Surgeons, approved by the Board of the Polish Cardiac Society and National Consultants in Cardiology and Cardiac Surgery.	2017	No
The Rationale for Performance of Coronary Angiography and Stenting Before Transcatheter Aortic Valve Replacement: From the Interventional Section Leadership Council of the American College of Cardiology.	2016	No

Título	Año	Realizaron revisiones sistemáticas para responder sus preguntas clínicas
Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en valvulopatías.	2000	No
Recommendations for Comprehensive Intraprocedural Echocardiographic Imaging During TAVR.	2015	No
Transcatheter Aortic Valve Replacement Program Development: Recommendations for Best Practice.	2014	No
Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011.	2011	Sí
The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (2nd edition).	2012	No
Transcatheter or surgical aortic valve replacement for patients with severe, symptomatic, aortic stenosis at low to intermediate surgical risk: a clinical practice Guideline.	2016	Sí
ACC Expert Consensus Decision Pathway for Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Management of Adults With Aortic Stenosis.	2017	No
ACC/AATS/AHA/ASE/EACTS/HVS/SCA/SCAI/SCCT/SCMR/STS. Appropriate Use Criteria for the Treatment of Patients With Severe Aortic Stenosis.	2017	No

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreertrust.org/agree-ii/>) (17). Se discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Se seleccionaron aquellas GPC con un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico), punto de corte propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (18). Los puntajes obtenidos por las GPC preseleccionadas se detallan en la **Tabla N° 3**.

Tabla N° 3: Puntajes en el dominio 3 del instrumento AGREE-II de las guías preseleccionadas

Ítems	ESC/EACTS 2017	AHA/ACC 2017	STS 2013	SBC/SIAC 2011	BMJ 2016
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	14.3%	42.9%	28.6%	14.3%	42.9%

Ítems	ESC/EACTS 2017	AHA/ACC 2017	STS 2013	SBC/SIAC 2011	BMJ 2016
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	14.3%	14.3%	57.1%	28.6%	28.6%
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	14.3%	14.3%	14.3%	14.3%	57.1%
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	28.6%	14.3%	14.3%	14.3%	71.4%
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	28.6%	57.1%	28.6%	28.6%	85.7%
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	14.3%	28.6%	57.1%	42.9%	71.4%
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	28.6%	42.9%	28.6%	28.6%	85.7%
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	14.3%	14.3%	85.7%	14.3%	57.1%
Total	6.0%	17.0%	29.0%	10.0%	56.0%

GPC ESC/EACTS 2017: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. 2017

GPC AHA/ACC 2017: American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) Task Force on Practice Guidelines. AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. 2017.

GPC STS 2013: The Society of Thoracic Surgeons (STS) Clinical Practice Guidelines. Aortic Valve and Ascending Aorta Guidelines for Management and Quality Measures. 2013.

GPC SBC/SIAC 2011: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)/Sociedade Interamericana de Cardiologia (SIAC). Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC. 2011.

GPC BMJ 2016: The British Medical Journal. Transcatheter or surgical aortic valve replacement for patients with severe, symptomatic, aortic stenosis at low to intermediate surgical risk: a clinical practice guideline. 2016.

Debido a que ninguna GPC obtuvo el puntaje suficiente, estas no fueron consideradas para la selección de RS para la presente GPC.

E.2 Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas en la GPC local, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Para profundizar en los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO, consultar el Anexo N° 2 de la Guía.

E.3 Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda sistemática de novo de estudios primarios en Medline (los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el Anexo N° 2 de la Guía). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se seleccionó una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR-II (19), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG-Local decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La precisión o calidad de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja calidad de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Medline, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el Anexo N° 2 de la Guía.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un meta-análisis, que a consideración del GEG-Local haya sido correctamente realizado, se usó dicho meta-análisis.
- Si la RS seleccionada no realizó un meta-análisis o realizó un meta-análisis que a consideración del GEG-Local no haya sido correctamente realizado, se realizó un meta-análisis siempre que sea posible realizarlo con los estudios recolectados, y siempre que fue considerado útil contar con un meta-análisis
- Si no se encontró ni se pudo realizar un meta-análisis, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

F. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia.

F.1 Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG-Local determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el Anexo N° 3 de la Guía.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (20).
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (21).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (22).

F.2 Evaluación de la calidad de la evidencia

Los metodólogos siguieron la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para la evaluación de la calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (23). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO (ver **Anexo N° 4** de la Guía).

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de calidad para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

G. Formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG-Local evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas PICO en reuniones periódicas.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (23). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación. Asimismo, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o débil) de cada recomendación (24) (Ver **Tabla N° 4**).

Tabla N° 4: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
Recomendación fuerte	El GEG-Local cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
Recomendación débil	El GEG-Local cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”
Dirección de la recomendación:	
A favor	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
En contra	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG-Local emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñó el flujograma que resume las principales recomendaciones de la GPC.

H. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales

fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. La validación se realizó con tres grupos; un grupo ampliado de expertos, un grupo de decisores, y un grupo de pacientes.

I. Revisión externa

El GEG - Local sugirió como revisores externos a los Drs:

- José María Hernández García, Director de la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. España.
- Dr. José Armando Mangione, Cardiólogo Intervencionista e Investigador Científico Senior. Director del área de Cardiología Intervencionista, Hospital Sao Joaquim Beneficencia Portuguesa, San Pablo, Brasil.

J. Acutalización de la Guía

La presente Guía tiene una validez de tres años. Al acercarse el fin de ese período, se procederá a una revisión de la literatura, luego de la cual se decidirá sobre su actualización de acuerdo a la información nueva que se encuentre.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
2. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(8):744-56.
3. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;82(6):2111-5.
4. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(5):1012-7.
5. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66(5):1105-10.
6. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290-5.
7. Otto CM. Calcific aortic stenosis—time to look more closely at the valve. *Mass Medical Soc*; 2008.
8. Coglianesi EE, Davidoff R. Predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Am Heart Assoc*; 2009.
9. Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(14):1327-36.
10. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(3):142-7.
11. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Human pathology*. 1993;24(12):1330-8.
12. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103(11):1522-8.
13. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16006.
14. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-53.
15. Bäck M, Gasser TC, Michel J-B, Caligiuri G. Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases. *Cardiovascular research*. 2013;99(2):232-41.
16. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(9):611-7.
17. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.

18. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica. Lima, Perú: MINSa; 2015.
19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
20. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
21. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
22. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
23. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
24. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.