

## Estenosis aórtica: ¿Cuándo intervenir?

Dra. Melissa Francis Gómez

1. Cardióloga. Departamento de Cardiología Hospital William Allen / CEM Dr. Francis  
cardiodrafrancis@gmail.com; (506) 8823-5002

### RESUMEN

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente en los países desarrollados. La etiología degenerativa es la principal, esto está íntimamente relacionado con una tendencia exponencial en la longevidad de la población actual; por lo que sería correcto esperar un aumento en la casuística de esta patología.

El reemplazo valvular aórtico, ya sea percutáneo o quirúrgico, es la estrategia casi única de manejo. Las guías de manejo de las distintas sociedades científicas, actualmente, norman la realización del reemplazo valvular como indicación principal en aquellos pacientes portadores de estenosis aórtica severa que, además, presenten síntomas o bien presenten datos de reducción en su fracción de eyección. Sin embargo, varios estudios han demostrado el beneficio de no retrasar la intervención de estos pacientes y por el contrario realizar la intervención valvular de forma temprana.

**Palabras clave:** Estenosis aórtica, asintomática, Fracción de eyección, GLS, Estadaje, daño cardiaco.

### ABSTRACT

#### Aortic stenosis is currently the most common valve disease in developed countries.

Degenerative ethology is the main one, this being intimately related to the exponential trend towards longevity in the current population. Aortic valve replacement, either percutaneous or open, is almost the only management strategy. The current management guidelines of the different scientific societies regulate the performance of valve replacement in patients with severe aortic stenosis who also present symptoms or data of reduced ejection fraction. However, several studies have shown the benefit of not delaying the management of these patients and, on the contrary, performing valve intervention early.

**Key words:** Aortic stenosis, asymptomatic, Ejection fraction, GLS, Staging, heart damage.

**Abreviaturas:** EAo: Estenosis aórtica; Vmax: velocidad máxima aórtica; Grad med: Gradiente medio Aórtico; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; H: Hombre; M: Mujeres; AI: Aurícula Izquierda.

### INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica en la valvulopatía más frecuente en el mundo desarrollado<sup>1</sup>. El envejecimiento de la población y la nueva distribución de la curva poblacional ha contribuido enormemente al aumento en la incidencia de esta patología<sup>1</sup>.

Las guías clínicas actuales definen a la estenosis aórtica severa como aquella en la que se presenta una velocidad máxima en el Doppler continuo mayor o igual a 4 m/s o bien un gradiente medio de más de 40 mmHg, además de un área valvular aórtica de menos de 1 cm<sup>2</sup> o un área valvular aórtica indexada de menos de 0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup><sup>2</sup>. Las guías tanto del *American College of Cardiology*, *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* recomiendan el reemplazo

valvular aórtico como el (casi) único tratamiento para esta patología, y advierten realizarlo cuando el paciente presenta síntomas, esto como indicación de primera línea<sup>2,3</sup>. En el caso del paciente asintomático se propone la intervención como indicación principal solo en aquellos donde la velocidad valvular aórtica exceda los 5m/s o se exhiba una progresión rápida de la estenosis en el marco de un bajo riesgo quirúrgico, una reducción de la FEVI sin otras causas o aparición de síntomas en las pruebas de estrés<sup>2,4</sup>.

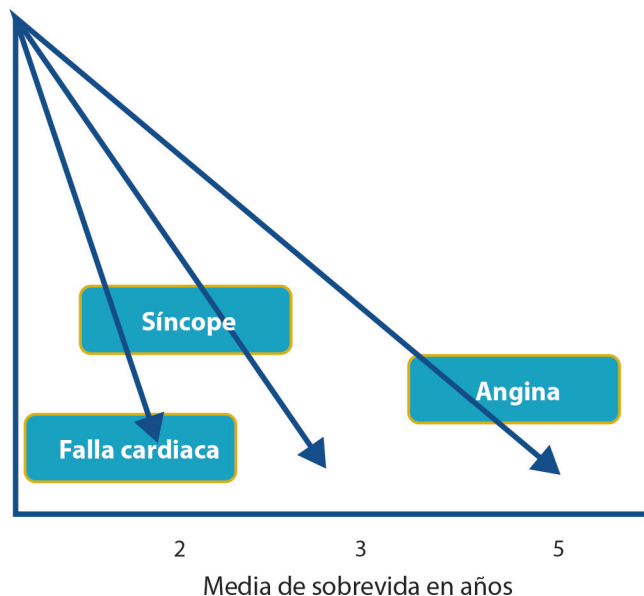
Quizás está estandarización en el manejo de la estenosis aórtica tenga su origen en aquel famoso trabajo publicado por Ross y Braunwald a las finales de la década de los 60 en donde se mostraba como el principal marcador de intervención a la sintomatología. Esto se basó en el hecho en que la

Estenosis aórtica: ¿Cuándo intervenir?

Dra. Melissa Francis Gómez

supervivencia de estos pacientes disminuyó después de la aparición de la disnea, la angina o el síncope<sup>5</sup> (ver Figura 1).

Después de cuatro décadas de esta posición la interrogante es ¿Será que debemos modernizar los criterios para definir el momento apropiado para la cirugía de reemplazo valvular aórtico?



**Figura 1.** Relación entre síntomas y supervivencia.  
Fuente: tomado Ross y Braunwald<sup>5</sup>.

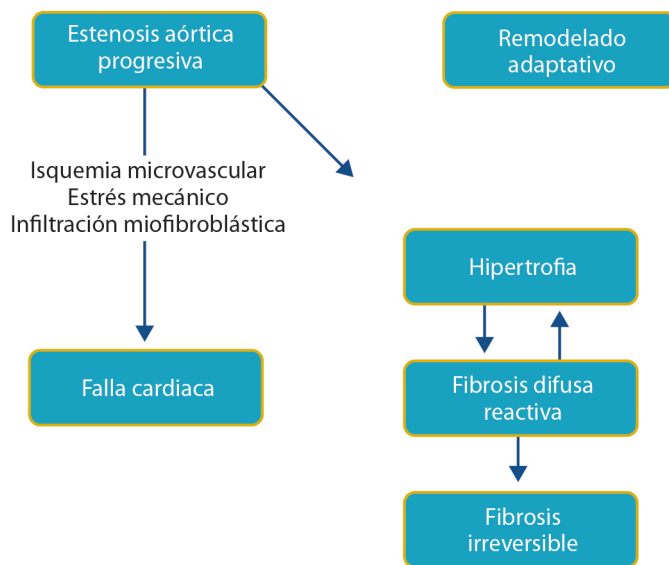
Diversos estudios han demostrado el beneficio de la intervención temprana en cuanto a materia de supervivencia en estos pacientes. En el metaanálisis publicado por Yokoyama *et al.* se demostró el beneficio en reducción de mortalidad cardiovascular y por todas las causas a partir de la realización de una cirugía temprana en los pacientes portadores de estenosis aórtica asintomática<sup>6</sup>.

A su vez en el estudio Recovery que incluyó 145 pacientes y que tuvo como objetivo primario la muerte a los 30 días poscirugía durante un seguimiento de 6,2 años, se demostró cómo la cirugía temprana fue superior a la estrategia conservativa<sup>7</sup>. Por último el estudio AVATAR demostró una reducción de muerte por todas las causas, presencia de infarto agudo al miocardio, evento cerebrovascular y hospitalizaciones por falla cardíaca a partir de la intervención temprana de la estenosis aórtica severa<sup>8</sup>.

### ¿Por qué pensar en intervenir más temprano?

Si profundizamos en la fisiopatología de la estenosis aórtica, recordaremos que esta lleva consigo un aumento en la poscarga del ventrículo izquierdo proceso que resulta en la aparición de una hipertrofia adaptativa y un consecuente remodelado miocárdico, lo que permite mantener la función sistólica. Sin embargo, cuando esto se perpetúa durante largo tiempo; dicha respuesta hipertrófica conlleva a un

desbalance entre la oferta y demanda, de tal manera que provoca estados isquémicos y la consecuente muerte miocárdica, así como también la aparición de fibrosis, por lo tanto, resulta en una disfunción ventricular izquierda y, por supuesto, la aparición de síntomas relacionados con falla cardíaca<sup>9</sup>. A partir de lo anterior, podemos deducir que la aparición de los síntomas sucede cuando el daño a nivel del miocardio está establecido<sup>9,10</sup> (ver Figura 2).



**Figura 2.** Eventos fisiopatológicos en la estenosis aórtica.

Por otro lado, la fibrosis miocárdica es un proceso complejo que puede dividirse en dos tipos: una fibrosis reactiva que ocurre en las etapas tempranas, este es el hecho relacionado más importante, puesto que parece ser reversible y una fibrosis focal de reemplazo que se presenta en un estadio más avanzado y que es irreversible<sup>9,10,11</sup>. Si bien es cierto que los estudios para determinar fibrosis se han realizado mediante la técnica de resonancia magnética cardíaca, también, se ha visto que la fibrosis reactiva, aquella que como ya se dijo es reversible, puede ser sospechada cuando existen cambios en la función diastólica y en el *strain* longitudinal<sup>10</sup>.

El estudio de Weidemann *et al.* demostró como la severidad de la fibrosis miocárdica tenía una relación directa con disminución del *strain* longitudinal. Además, mostró la presencia de una relación directa entre la pérdida irreversible de la función sistólica y la caída del *strain* longitudinal. Por lo tanto, el punto clave en el proceso fisiopatológico estenosis aórtica parece ser el desarrollo de fibrosis<sup>12</sup>.

### ¿Debemos ir más allá de la fracción de eyección para definir la estrategia de manejo en estos pacientes?

Se ha publicado acerca de la subjetividad de la fracción de eyección como único determinante del estado de función miocárdica<sup>13</sup>. En el metaanálisis realizado por Magné *et al.*

se determinó como los pacientes portadores de estenosis aórtica severa asintomática difícilmente presentan un *strain* longitudinal global mayor de 20 %, también, demostró como la reducción en el *strain* longitudinal global lleva al aumento de hasta 2,5 veces el riesgo de muerte en estos pacientes<sup>13</sup>. Asimismo, llama la atención que esta relación entre reducción del *strain* y la mortalidad, incluso se mantiene en aquellos pacientes con una fracción de eyección de más del 60 %<sup>12</sup>. Se ha demostrado que los pacientes que presentaban un punto de corte en el global *strain* de menos de -14,7 % son los que asocian con mayor riesgo de muerte<sup>12</sup>.

Ahora bien, existe evidencia con respecto a la variabilidad interobservador en la realización de la técnica del *strain* longitudinal, este varía entre alrededor del 5 al 8 % esto en contraste con la variabilidad interobservador en la determinación de la fracción de eyección que va del 8 al 10%. Por lo que esta varianza interobservador del *strain*, no lo desvirtúa como un elemento importante por considerar en el manejo de estos pacientes<sup>12</sup>. Otro argumento para inclinarse más por el *strain* longitudinal versus la fracción de eyección es el hecho de que esta última no sigue a la severidad de la estenosis aórtica, sin embargo, el *strain* longitudinal sí que empeora de manera directa en cuanto más severa sea la estenosis aórtica<sup>12</sup>.

**Todo lo anterior salta a la luz con la última interrogante: ¿será que debemos ampliar los criterios de selección en la intervención de los pacientes asintomáticos?**

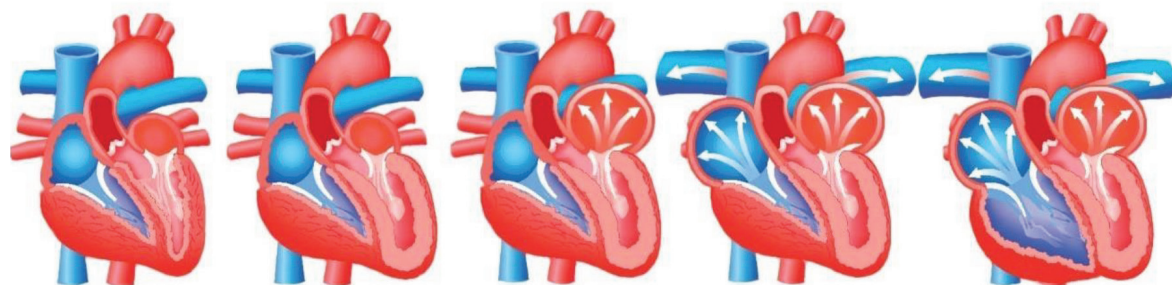
En los últimos años se ha venido formulando la iniciativa de establecer una clasificación de la estenosis aórtica basada más en el daño miocárdico que en el daño valvular *per se*. El estudio realizado por Généraux et al. titulado *Staging Classification of Estenosis Aortic Based on the extended of Cardiac Damage* propone un sistema de cuatro estadios que

miden el daño cardíaco secundario a la valvulopatía en cuestión, en donde se incluyen variables como el aumento de la masa ventricular, determinaciones de la función diastólica, al contener la relación E/é, así como, el volumen auricular izquierdo y la estimación de la presión sistólica pulmonar<sup>14</sup> (ver Figura 3).

Por consiguiente, esta nueva modalidad de clasificación demostró cómo existe una relación exponencial entre el aumento de la mortalidad en relación con el estadiaje de daño miocárdico establecido al momento de la valoración, de tal manera que se observó un incremento anual del 45 % en la mortalidad para los estadios más avanzados<sup>14</sup>. Este trabajo no incluía el análisis del *strain* en el estadiaje de severidad, según la evidencia anteriormente propuesta.

Por lo que se crea la iniciativa propuesta por Tastet et al., en su estudio titulado *Staging Cardiac Damage In Patients with Asymptomatic Aortic Valve Stenosis*, en el cual se propone un estadiaje aún más ambicioso que incluye, además de las variables del trabajo anteriormente citado, el análisis en profundidad de la función diastólica, así como la determinación de la función ventricular derecha y la inclusión de la medición del volumen sistólico indexado como un marcador de fase temprana de falla cardíaca y la determinación del *strain* longitudinal<sup>15</sup> (ver Tabla 1).

En este ensayo retrospectivo multicéntrico se incluyeron 735 pacientes con estenosis aórtica asintomática de grado moderado a severo y fracción de eyección preservada definida como una FEVI de más del 60 %. Todas las determinantes se obtuvieron mediante el estudio ecocardiográfico tomando las variables de medición prospectivamente para luego realizar su análisis de manera retrospectiva. El objetivo primario fue la mortalidad por todas las causas. La medida de seguimiento fue por 2,6 años.



Estadio	0	1	2	3	4
Daño Cardíaco	Sin Daño	Daño Ventricular Izquierdo	Daño AI o Daño Mitral	Daño vascular pulmonar o Daño de válvula Tricúspide	Daño Ventricular Derecho
Hallazgos Ecocardiográficos		Aumento de masa Ventriculo Izquierdo $\geq 155\text{g}/\text{m}^2$ H $Y \geq 95\text{g}/\text{m}^2$ M	Volumen AI $> 34\text{cc}/\text{m}^2$ Regurgitación Mitral moderada a severa Fibrilación atrial	Presión sistólica pulmonar $\geq 60\text{mmHg}$ Regurgitación tricúspidea moderada a severa	Disfunción ventricular derecha moderada a severa

Figura 3. Estadiaje de daño cardíaco propuesto por Généraux et al.<sup>14</sup>

Estenosis aórtica: ¿Cuándo intervenir?  
Dra. Melissa Francis Gómez



**Tabla 1**  
Estadaje de daño miocárdico

0	1	2	3	4
Sin daño cardiaco	Daño ventricular izquierdo	Daño atrial izquierdo Daño valvular mitral	Daño vascular pulmonar o Daño valvular tricúspide	Daño ventricular derecho o Falla cardíaca subclínica

**Tabla 2**  
Variables individuales de daño cardiaco

Ventrículo izquierdo	Daño de AI y/o válvula mitral	Daño en la vasculatura pulmonar y/o Daño valvular tricúspideo	Daño Ventricular Derecho o Falla cardíaca subclínica
Hipertrofia: Hombres: >115g/m <sup>2</sup> Mujeres > 95 g/m <sup>2</sup>	Volumen de AI indexado: >34ml/m <sup>2</sup>	Hipertensión pulmonar: presión sistólica pulmonar ≥ 60mmHg	Disfunción sistólica ventricular derecha moderada a severa
Disfunción diastólica ≥ a grado II  Disfunción sistólica subclínica: caída del <i>strain</i> longitudinal global ≤ 15 %	Regurgitación mitral moderada a severa	Regurgitación tricúspidea moderada a severa	Reducción moderada a severa del volumen sistólico indexado <30ml/m <sup>2</sup>
Fracción de Eyección < a 60 %	Fibrilación atrial		

Los resultados del estudio mostraron cómo aumentaba la mortalidad conforme existía un avance en el sistema de estadaje propuesto; de esta manera se observó una mortalidad del 13 % para el estadio cero, 25 % de mortalidad por todas las causas para el estadio 1, 44 % para el estadio dos y, finalmente, 58 % para los estadio 3 y 4. Además, el estudio demostró como el estadaje a partir del daño cardiaco nos brinda un aumento en el valor pronóstico en comparación con los métodos tradicionales de clasificación, también predice la supervivencia de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica moderadas a severas<sup>15</sup>. Esta discusión nos hace pensar que este, probablemente, sea el momento de modernizar los criterios de clasificación e intervención en los pacientes portadores de estenosis aórtica.

## DISCUSIÓN

En nuestra práctica profesional como cardiólogos cada vez más nos encontraremos ante el diagnóstico de estenosis aórtica; esto proyecta ir en aumento, producto de la tendencia al envejecimiento en la población.

Sin embargo, a pesar de este aumento en la casuística de esta valvulopatía, el momento preciso para la realización del reemplazo valvular aórtico es una discusión de largo tiempo y que aún no encuentra un punto de común acuerdo.

Hasta la fecha, como hemos mencionado, la decisión de realizar el reemplazo valvular se centra en la reducción de la fracción de eyección a menos de 50 % en el paciente asintomático y/o la presencia síntomas atribuibles a la valvulopatía; conducta que se mantenido vigente desde hace aproximadamente más de cuatro décadas.

En los últimos años se han publicado varios estudios que muestran daño cardiaco aún en los estadios asintomáticos de la estenosis aórtica, esto demuestra la relevancia de la aparición en forma de cascada de eventos que van desde un remodelado reactivo reversible hasta la sustitución tisular que lleva a la aparición de fibrosis, este último evento, dicho sea de paso, es irreversible.

¿Será que estamos realizando los reemplazos valvulares aórticos a destiempo en relación con un contexto de un posible daño cardiaco irreversible?

Lo que lleva a otro cuestionamiento: ¿es posible que el beneficio de recambio valvular actualmente nos dé una falsa expectativa de solución del problema, cuando realmente al momento en el cual lo estamos realizando solo ganamos una mejoría funcional en el paciente y no una mejoría en la sobrevida de este?

Los estudios que proponen un sistema de estadaje daño cardiaco buscan defender la necesidad de una intervención más temprana en estos pacientes.

También, estos estudios cuentan con una metodología multicéntrica y, si recordamos las ventajas del ensayo multicéntrico, entenderíamos que su gran valor se deriva de su impacto, además de la importancia a partir del tamaño de su muestra, lo que agrega un valor estadístico y por supuesto su validez externa obtenida a partir de su mayor calidad y relevancia científica.

Entre los resultados más prometedores que nos muestran; es la relación completamente directa entre el aumento de mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular en relación con el estadio de daño cardiaco, de tal manera que es mayor la mortalidad en aquellos estadios más avanzados.



Además, la utilización de este sistema de estadiaje proporciona un incremento en el valor pronóstico en comparación con los factores de riesgo y el *score* de riesgo clínico, tradicionalmente utilizados, para predecir la supervivencia a largo plazo en los pacientes portadores de estenosis aórtica.

Por otro lado, la evidencia recolectada a partir de los estudios que proponen este sistema de estadiaje dirige a la arista que la fracción de eyección subestima la extensión de daño a nivel de la función del ventrículo izquierdo, lo que propone técnicas de análisis ecocardiográficas más avanzadas como lo es el análisis del *strain* longitudinal y se le da un lugar preponderante al análisis diastólico.

Los resultados de estos estudios nos dan una razón más por la que se considera que no debemos subestimar la disfunción diastólica, bajo ningún motivo, y bien, mirarla como una manifestación temprana de la disfunción en la mecánica ventricular.

Otra fortaleza de relevancia clínica de estos estudios es el hecho de haber utilizado la determinación del volumen sistólico indexado, como un marcador temprano de falla cardíaca subclínica.

Muchos estudios han reportado cómo un estado de bajo flujo está directamente asociado con el aumento del riesgo de eventos cardíacos antes y después de la intervención de la válvula aórtica, propiamente dicho.

Este hallazgo relacionado con el volumen sistólico, también, se suma a los encontrados en otros estudios realizados en la estenosis aórtica y en otras valvulopatías cardíacas en donde una proporción no despreciable de pacientes con ecocardiogramas que evidenciaron falla cardíaca a partir de este criterio eran asintomáticos.

Estas propuestas de estadiaje vienen a exponer la baja sensibilidad que tienen los síntomas como parámetro para identificar la presencia de daño cardíaco secundario a la valvulopatía.

No podemos ignorar la variabilidad de cada organismo y su capacidad adaptativa a distintas patologías, por ejemplo, puede que un individuo que practica ejercicio regularmente tenga una mayor capacidad adaptativa a partir de un acondicionamiento isquémico en contraste con un individuo sedentario. Otra muestra más de lo inespecífica que puede ser la sintomatología, lo que expone, de esta manera, aún más la interrogante si esperar a la aparición de síntomas será una estrategia adecuada.

Varios estudios incluyendo el de RECOVERY y el de EVOLVED apuestan a una estrategia de reemplazo valvular temprano con el propósito de mejorar la supervivencia a largo plazo de estos pacientes.

Si bien, los trabajos de Généraux y Tastet cuentan con algunas limitantes no se puede negar que los investigadores en su diseño paliaron los efectos que están pudiesen tener sobre los resultados.

Una de las limitaciones que se observó es que este esquema de estadiaje de daño cardíaco no es específico para la estenosis aórtica; sin embargo, tampoco podemos ignorar

que en aquellos pacientes en los que se encuentre alguna enfermedad concomitante va a existir mayor susceptibilidad a desarrollar daño cardíaco en fases más tempranas de la estenosis aórtica como tal. Por lo que jamás, esto podría restarle relevancia al trabajo analizado.

Otra debilidad expuesta fue que la realización del análisis de *strain* longitudinal global solo se pudo realizar en un tercio de la muestra total estudiada por lo que los autores propusieron como estrategia correctiva elevar el corte de la fracción de eyección a 60 % versus 50 % con el propósito de aumentar la sensibilidad de la fracción de eyección, y no comprometer la adecuada identificación de disfunción ventricular izquierda subclínica.

Otra desventaja es que, si bien es cierto la ecocardiografía Doppler puede subestimar el volumen sistólico lo que podría derivar en errores en cuanto a la estratificación de daño. Los autores proponen para suplir esta debilidad incluir en los pacientes pertenecientes al estadio más avanzado, otros criterios provenientes del estadio 1,2 o 3 agregaron otro valor más allá de la de evitar el cruce en la población analizada.

Además, esta debilidad que se puede presentar en la ecocardiografía Doppler no es suficiente como para ignorar el hecho de que existe evidencia de una relación directa entre la reducción del volumen sistólico y el aumento de la mortalidad.

Para facilitar la estratificación de daño cardíaco en la práctica clínica real, los autores propusieron parámetros que se pueden tomar a partir del ecocardiograma, los cuales lógicamente están sujetos a medidas de error y variabilidad interobservador.

A pesar de todo lo anterior mencionado estos estudios muestran ser una herramienta clínica de alta utilidad pronóstica y de definición en cuanto a severidad en la estenosis aórtica, aún más, si se compara con los factores tradicionalmente utilizados.

De tal manera que la evidencia en cuestión viene a mostrarnos la necesidad de modernizar los criterios tanto de clasificación de severidad en cuanto a la estenosis aórtica, así como el momento en el cual debemos intervenir a los pacientes, lo que cambia de una estrategia totalmente subjetiva como lo es tomar en cuenta únicamente el daño valvular como tal, y virar a una estrategia de clasificación más completa al tomar en cuenta el daño cardíaco a partir de la valvulopatía.

Además, viene a mostrarnos la importancia de actuar cuando nos encontramos ante el remodelado reactivo, esto por su potencial reversibilidad; por lo que es probable que estemos en un tiempo apropiado para cambiar paradigmas en el manejo de la estenosis aórtica.

Muy personalmente, se recomienda, a partir de este trabajo, valorar la posibilidad de realizar más estudios de esta índole y que además incluyan otras técnicas de imagen diagnóstica en cuanto a fibrosis cardíaca como lo es la resonancia magnética cardíaca.

Si bien las últimas guías de manejo de la *Sociedad Europea de Cardiología* han incluido la determinación de biomarcadores como lo es la medición de péptidos natriuréticos y la troponina como elemento de decisión terapéutica en los pacientes asintomáticos se debería de unir esto a los hallazgos de la ecocardiografía que van más allá del análisis valvular y la determinación de la fracción de eyección.

A partir de todo lo anterior nace, aún más, la necesidad de realizar nuevos estudios que incorporen estas y otras variables de marcadores de riesgo para aumentar el valor predictivo del esquema de estadiaje hasta ahora propuesto.

## CONCLUSIÓN PRINCIPAL

La estratificación de daño cardiaco tiene un alto valor predictivo en supervivencia de los pacientes portadores de estenosis aórtica, por lo que es momento de romper paradigmas en cuanto al manejo de esta.

### Declaración de conflictos de interés.

La autora declara que no tiene conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-11
2. Otto et al 2020 ACC/AHAGuideline for the management of valvular heart disease *Circulation* 2021; 143: e72-e227.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-91
4. Vahanian A et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by 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) *European Heart Journal*. doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395.
5. Ross J, Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968; 38: 61-7
6. Yokoyama, Y., Takagi, H., & Kuno, T. (2020). Early surgery versus conservative management of asymptomatic severe aortic stenosis: A meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.06.078
7. Duk-Hyun K Sung-Ji P et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis *N Engl J Med* 2020; 382:111-119
8. Banocovic M, Putnok S, Penicka M Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation*. 2022; 145: 648-658
9. Dweck MR, Bing R. Difuse Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis Time to act? *J Am Coll Cardiol Img* 2019; 12:120-122.
10. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic estenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1854-63
9. Chin CWL, Everet RJ, Kwiecinski J et al. Myocardial fibrosis and cardiac decompensation in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2017; 10: 1320-33
12. Wiedemann F, Niemann M, Hermann S. et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J*. 2007 Dec; 28(24): 3020-6.
13. Magne, J., Cosyns, B., Bogdan, A., et al. Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019; 12: 84-92.
14. Généraux P, Pibarot P Björn R et al Staging Classification of Aortic Stenosis based on the Extend of Cardiac Damage. *Eur Heart Jour*. 2017; 38: 3351-3358
15. Tastet L, Tribouilly C, Maréchaux S et al. Staging Cardiac Damage in Patients With Asymptomatic Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 30;74(4):550-563.