



## Valvulopatía reumática: principios, fisiopatología y tratamiento

### Rheumatic heart disease: principles, pathophysiology and treatment



<sup>1</sup> Dr. David Rodríguez Sánchez

Investigador independiente, San José, Costa Rica.

 <https://orcid.org/0000-0001-7755-8852>

<sup>2</sup> Dra. Amanda Coto Quirós

Investigadora independiente, San José, Costa Rica.

 <https://orcid.org/0000-0002-3395-9184>

<sup>3</sup> Dr. Rolando Hernández Gaitán

Investigador independiente, San José, Costa Rica.

 <https://orcid.org/0000-0002-1483-7229>

Recibido  
19/01/2023

Corregido  
11/02/2023

Aceptado  
20/03/2023

#### RESUMEN

La valvulopatía reumática es la principal causa de estenosis mitral en países en vías de desarrollo. Esta enfermedad se manifiesta posterior a infecciones recurrentes por *Streptococcus pyogenes*. Existen dos teorías que explican esta condición. La primera se basa en el mimetismo molecular, esta consiste en que moléculas de este agente poseen similitud antigénica a los tejidos del ser afectado. La otra posible explicación más reciente consiste en la teoría del neo-antígeno, y sugiere que el estreptococo *pyogenes* adquiere acceso a la matriz del colágeno subendotelial, induciendo posteriormente una respuesta auto-inmune. La inflamación causada en el tejido valvular genera a largo plazo anomalía tanto anatómica como funcional de esta. El tratamiento quirúrgico ha evolucionado mucho con los años, empezando con dilatación de la válvula mitral estenótica de forma manual con un dígito llamada también comisurotomía “cerrada” hasta la comisurotomía mitral percutánea. Con el tratamiento adecuado, el pronóstico posterior a los procedimientos mencionados anteriormente suele ser muy bueno.

**PALABRAS CLAVE:** Valvulopatía, enfermedad reumática, válvula mitral, estenosis mitral, válvula aórtica, estenosis aórtica.

#### ABSTRACT

Rheumatic heart disease is the main cause of mitral stenosis in developing countries. Recurrent infections secondary to *Streptococcus pyogenes* pharyngitis usually develop this disease. Its pathophysiology can be explained by two theories. Molecular mimicry consists in a molecule which is part of this bacteria presents antigenic similarity to the affected tissue. A new theory was developed recently, known as neoantigen theory, this suggests that *S. pyogenes* acquires



access to the subendothelial collagen, inducing an autoimmune response against this tissue. Long-term valvular inflammation results in anatomic and functional abnormality of the affected valve. Surgical treatment for rheumatic valve disease has changed during the years. Initially the stenotic mitral valve was dilated manually using the surgeon's finger, a technique known as "closed" commissurotomy. Other treatment options nowadays consist in valve repair, percutaneous and open heart mitral valve replacement. Most of the patients present a great outcome after the adequate treatment and procedure.

**KEY WORDS:** Rheumatic heart disease, rheumatic disease, aortic valve, aortic stenosis, mitral valve, mitral stenosis.

<sup>1</sup> Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Correo: davidrodsan97@gmail.com

<sup>2</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Correo: amandacoto@outlook.com

<sup>3</sup> Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Correo: rojoheg44@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, la enfermedad valvular reumática y su precedente de fiebre reumática son cada vez menos frecuentes. Esta enfermedad sigue siendo de gran importancia en países en vía de desarrollo, por lo que hay indagar más sobre cómo prevenir y tratar estas complicaciones (1). La valvulopatía reumática es una secuela post-infecciosa secundaria a una respuesta inmune anormal.

A largo plazo, la inflamación y la fibrosis producen alteración anatómica del aparato valvular y de su función. La causa es incierta, sin embargo, existen dos teorías que serán desarrolladas durante la revisión del tema que explican la posible causa desencadenante de esta respuesta anómala (2).

El tratamiento para esta condición va a depender de la morbilidad de cada paciente y de la afectación que esté presente. Aunque se individualice cada caso, el tratamiento sigue siendo controversial. Este artículo discute los resultados de estudios que demuestran los pros y contras del tratamiento tanto endovascular como quirúrgico (3).

Mediante los avances tecnológicos en los últimos años, el pronóstico, tanto a corto

como a largo plazo, ha mejorado considerablemente (4).

## MÉTODO

Los artículos consultados provienen de la base de datos de PubMed, la cual incluye revistas como la Revista del Colegio Americano de Cardiología, Revista de Desarrollo Cardiovascular y Enfermedad, Revista de Enfermedades Torácicas, y Revista Indú de Cirugía Cardiovascular y Torácica; utilizando palabras claves en inglés como "rheumatic heart disease", "rheumatic fever", "mitral murmur" y "mitral stenosis". La bibliografía está compuesta por revisiones bibliográficas, originales y reportes de casos. Se analizó un total de 15 artículos médicos en inglés que fueron publicados entre el año 2018 y el 2021.

Este artículo está dirigido a estudiantes de medicina avanzados en la carrera, médicos generales y médicos que estén empezando su especialidad en medicina interna, cardiología y cirugía cardiovascular y torácica. El objetivo es generar bases académicas adecuadas sobre la enfermedad reumática, su fisiopatología, complicaciones a largo plazo y el tratamiento para abordar de manera integral y multidisciplinaria a estos pacientes.

## ANATOMÍA

Durante los últimos años, las técnicas de imagen no invasivas han ayudado a describir la anatomía cardíaca desde una perspectiva diferente. La ecocardiografía 3D ha dado un avance en detallar la anatomía en 5 dimensiones debido a sus múltiples planos valorables (5). La anatomía varía mucho dependiendo de la circunstancia, un corazón cadavérico presenta muchas diferencias con respecto a uno estático durante la cirugía, así como en su estado dinámico captado por las nuevas técnicas de imagen. A grosso modo, el complejo mitral se compone de: valvas, anillo mitral, cuerdas tendíneas y músculos papilares (6). La anatomía específica de cada una de estas estructuras no se detallará en este artículo por cuestión de enfoque al tratamiento. En caso de desear estos detalles, puede dirigirse al artículo mencionado en la bibliografía.

Existen condiciones que pueden cambiar drásticamente la anatomía, como es el caso del situs inverso presentando dextrocardia, generando así un gran reto para el cirujano (7).

## DEFINICIÓN

La fiebre reumática aguda es un proceso inflamatorio auto-inmune que sucede secundario a unos o varios episodios de faringoamigdalitis causada por *Streptococcus pyogenes*. Dentro de las posibles manifestaciones se encuentran tanto la carditis como la valvulitis. Durante el proceso de reparación, las valvas y comisuras mitrales se engruesan y se fusionan. El aparato subvalvular se ve afectado secundario a la fusión de las cuerdas tendíneas y los músculos papilares, generando así una válvula anatómicamente y fisiológicamente anormal (8).

## EPIDEMIOLOGÍA

La valvulopatía reumática es conocida por ser más frecuente en países en vías de desarrollo. Se estima que el 0.4% de la población mundial actualmente presenta enfermedad reumática cardíaca. Los sitios donde esta patología prevalece son: África sub-sahariana, sur asiático y Oceanía. La mayoría de los estudios fueron basados en niños que tienen la oportunidad de asistir a la escuela, sin embargo, se ha investigado más a fondo y pareciera que la prevalencia es aún mayor en niños de aldeas que no asisten a esta (1).

## FISIOPATOLOGÍA

Existen dos teorías de cómo la infección por el estreptococo del grupo A beta hemolítico puede generar daño en los tejidos. La primera se basa en el mimetismo molecular, esta consiste en que moléculas de este agente poseen similitud antigénica a los tejidos del ser afectado. El sistema inmune ataca indiscriminadamente a ambas, generando tanto daño en el huésped como a la bacteria causante. Los antígenos involucrados corresponden a la proteína M y al epítipo inmunodominante del carbohidrato de la bacteria mencionada llamado GlcNAc (2).

La teoría del neo-antígeno es más reciente, y sugiere que el estreptococo *pyogenes* adquiere acceso a la matriz del colágeno subendotelial. Al tener ese acceso a la proteína M, se une a la región CB3 del colágeno tipo IV, induciendo así una respuesta autoinmune al colágeno (1).

A pesar de haber dos teorías, ambas precipitan una cascada inmunológica donde se involucra tanto una respuesta mediada por anticuerpos como por células. Al causar daño en múltiples tejidos cardíacos, se

generan autoantígenos que posteriormente son atacados por el mismo sistema inmune. Después de episodios repetitivos, existe una neovascularización y fibrosis de los tejidos atacados (1).

La inflamación produce como consecuencia un aumento del área valvular mitral, por lo que predomina la regurgitación de esta. En el momento cuando la calcificación empieza a aparecer, la inflamación empieza a disminuir, causando un área valvular mitral disminuida y así estenosis mitral (9).

### CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA

La clasificación patológica va a depender de cuál de las estructuras de la válvula está involucrada (valva, comisura, área sub-valvular). Esta es específica para la válvula mitral (10). La enfermedad reumática valvular también puede afectar la válvula aórtica y generar regurgitación aórtica con simultánea regurgitación mitral, generando así un gran cambio en la fisiología de la dinámica de fluidos en las cámaras izquierdas (11). La tabla número uno detalla la clasificación de esta patología. Cuando las tres categorías se clasifican como clase uno, el tipo patológico es el tipo I. Cuando al menos una de las tres categorías es considerada tipo dos, se denomina tipo II. En el momento en el que dos o más de las clases patológicas se clasifican como tipo tres, se considera tipo patológico III (10).

### TRATAMIENTO

El tratamiento va a depender de múltiples variables, incluyendo: estado funcional de la paciente, riesgo quirúrgico del individuo, características específicas de la anatomía de la válvula, enfermedades asociadas y la experiencia del cirujano (8).

El manejo médico consiste en prevenir nuevos episodios de fiebre reumática,

mejorar los síntomas y reducir los eventos tromboembólicos. Se recomienda seguimientos con ecocardiograma control cada 3 a 5 años en pacientes asintomáticos con estenosis mitral leve a moderada (diámetro  $>1.5 \text{ cm}^2$ ). En pacientes asintomáticos con diámetro entre 1 y  $1.5 \text{ cm}^2$  se recomienda seguimiento cada 1 o 2 años. Hay pacientes que ameritan un seguimiento anual, este es el caso de aquellos con diámetro valvular  $< 1 \text{ cm}^2$  y pacientes sintomáticos con diámetros menores a  $1.5 \text{ cm}^2$  (8).

El tratamiento sintomático se basa en diuréticos para aliviar la sobrecarga de volumen en ambos ventrículos, así como beta bloqueadores para prolongar la diástole y mejorar la función del corazón. Es importante prevenir el tromboembolismo en pacientes con estenosis mitral y fibrilación atrial asociada. Debido a esto, se considera una indicación de clase I la anticoagulación sistémica. (8) La protección miocárdica es fundamental. Con una adecuada reconstrucción valvular confirmada por ecocardiograma, el uso de medicamentos vasoactivos disminuye considerablemente (12).

### COMISUROTOMÍA MITRAL PERCUTÁNEA

Existen múltiples balones que se utilizan para este procedimiento, siendo el más utilizado el balón Inoue. Este último mencionado tiene una tasa de éxito mayor al 95%. Este procedimiento se realiza en la unidad de hemodinamia. Es importante realizar un ecocardiograma transesofágico para descartar la presencia de un trombo intracardiaco previo a la penetración del tabique, ya que la presencia de este es una contraindicación relativa para este procedimiento. En caso de que el trombo

persista, la cirugía sería el mejor manejo para estos pacientes (8).

La técnica percutánea consiste en un enfoque transvenoso con acceso al atrio izquierdo mediante penetración del tabique atrial. Al realizarse esta penetración, se debe valorar mediante ecocardiografía la presencia de hemopericardio previo a la administración de la heparina. El tamaño del balón debe de ser el más apropiado, ya que esto evita lesiones en estructuras de la válvula al inflarlo. Es importante tener en consideración calcificaciones anulares, ya que esto puede afectar la utilidad del orificio de la válvula mitral (8).

El tamaño del balón se elige al medir el diámetro intercomisural máximo de anterolateral a posteromedial en diástole mediante la vista en eje corto del ecocardiograma transtorácico.

Este no debe inflarse en la región subvalvular, ya que puede causar ruptura de cuerdas, desgarramiento de valvas o lesión a músculo papilar. Al ocluir todo el diámetro valvular, se alteran los parámetros hemodinámicos del paciente, por lo que es importante monitorización continua posterior a este procedimiento. Se considera exitoso cuando el área valvular mitral es mayor de  $1.5 \text{ cm}^2$  sin complicaciones como regurgitación mitral  $>2$ . Si los objetivos no se lograron, se puede repetir el procedimiento hasta lograrlo. Uno de cada 3 pacientes logra resolución sin necesidad de cirugía, y uno de cada 5 presenta buenos resultados desde la perspectiva funcional a 20 años (8).

## TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Previo al uso de bypass cardiopulmonar en cirugía cardíaca, en 1948 se introdujo la comisurotomía “cerrada” como única opción quirúrgica. Mediante una toracotomía izquierda se dilataba la válvula mitral estenótica utilizando el dedo del cirujano. En

caso de no ser suficiente, se inserta un dilatador transventricular a través del apéndice atrial izquierdo. Esta técnica ha demostrado ser efectiva, sin embargo, no representa una solución permanente. Se considera una técnica factible en mujeres embarazadas en países en vía de desarrollo. Hoy en día las técnicas utilizadas son la comisurotomía quirúrgica y el reemplazo valvular (8).

La reparación valvular se asocia a falla valvular significativa y a necesidad de una segunda cirugía, sin embargo, sigue siendo una opción factible en pacientes con pobre adherencia a medicamentos debido a la anticoagulación requerida en válvulas mecánicas. El reemplazo valvular mitral mecánico es superior al bioprotético en cuestión de durabilidad y debido a que la mayoría de pacientes va a necesitar anticoagulación a largo plazo secundario a fibrilación atrial (8). El fenómeno de fallo valvular mitral posterior a la reparación usualmente es causado por dos etiologías: tejido lesionado residual y daño inflamatorio recurrente (13).

En pacientes con regurgitación mitral secundaria a enfermedad reumática, el tratamiento varía. La técnica quirúrgica consiste en dividir los músculos papilares, extender las valvas con pericardio y reseca o reposicionar las cuerdas tendíneas. Posterior a esto, se realiza una prueba hidrodinámica para valorar la función, así como un ecocardiograma transesofágico. En caso de presentar una regurgitación moderada o severa, un segundo intento con bypass cardiopulmonar deberá ser realizado. Un estudio realizado con 72 participantes demostró que dicho procedimiento presenta buenos resultados tempranos, baja mortalidad y alta tasa de éxito inmediato (82%). Sin embargo, se reflejó una alta tasa de fallo en la reparación valvular de un 36%

**Tabla 1.** La clasificación clínico-patológica del daño valvular mitral reumático

| Clasificación   | Características patológicas   | Radio del total | Radio por reparar |
|-----------------|---|-----------------|-------------------|
| <b>Tipo I</b>   | Área engrosada es menor a una cuarta parte de la valva anterior. Longitud de la fusión comisural es menor a un centímetro.<br>Longitud de la cuerda tendínea principal es mayor a un centímetro.  | 15 %            | 100 %             |
| <b>Tipo II</b>  | Se encuentra entre tipo I y II.   | 60-70%          | >70%              |
| <b>Tipo III</b> | Área engrosada es mayor a la mitad de la valva anterior. Tanto la fusión comisural como la longitud comisural es mayor a 1.5 cm, área calcificada >1 cm <sup>2</sup> .<br>El aparato subvalvular está severamente fusionado; el músculo papilar y las valvas comisurales se encuentran fusionadas directamente. | 20 %            | 30-50%            |

**Fuente.** Luo T, Meng X. Clinico-pathological classification of rheumatic mitral valve damage and surgical strategy. J Thorac Dis (10).

a los 14 años del procedimiento. La reparación de las válvulas, en general, es complicada, y una segunda intervención no es opción, por lo que se opta por el reemplazo valvular mitral (14).

La estenosis aórtica secundaria a fiebre reumática es frecuente en estos pacientes. Un estudio de cohorte que incluye a 1159 pacientes comparando el reemplazo valvular aórtico transcater y quirúrgico demostró que no existe diferencia con respecto a mortalidad intra-hospitalaria y a largo plazo. El procedimiento quirúrgico presenta mayor riesgo de lesión renal aguda, transfusiones sanguíneas, shock cardiogénico, fibrilación atrial de novo y mayor estadía hospitalaria (15).

## PRONÓSTICO

Existen múltiples factores de riesgo que son pronósticos con respecto a la mortalidad de los pacientes posterior a cirugía valvular

reumática. Los más significativos consisten en: cirugía de emergencia, uso de beta bloqueadores menor a un mes y fracción de eyección <35%. Es importante tener esto en cuenta, ya que la monitorización de pacientes con factores de riesgo debe ser aún mayor (4).

## CONCLUSIONES

De la investigación realizada se extrae que la enfermedad valvular reumática no se limita a la estenosis mitral, sino que también puede involucrar lesión valvular aórtica. Se desconoce con certeza la principal causa fisiopatológica de la enfermedad reumática, sin embargo, sí se sabe que la inflamación causada a nivel del tejido endocárdico produce cambios anatómicos y funcionales que predominan en la válvula mitral, pero no es excluyente a esta. El tratamiento es muy variable y va a depender de la evolución de la enfermedad y la válvula atacada. La

estenosis mitral tiene una mayor respuesta al reemplazo valvular a largo plazo; no obstante, posee otros riesgos, como lo es la anticoagulación, por lo que se debe individualizar cada paciente. La regurgitación mitral puede ser tratada tanto con reparación como con reemplazo valvular, esta última tiene mejor pronóstico a largo plazo. Con respecto a la estenosis aórtica, la cirugía presenta más riesgos sin generar mayor beneficio en la mortalidad, por lo que el reemplazo valvular aórtico transcatheter es una buena opción.

**Los autores de este manuscrito declaran que todos ellos han participado en su elaboración y no tienen conflictos de intereses.**

## REFERENCIAS

1. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, Yacoub MH, Zühlke LJ. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2018 Sep 18 [citado 2023 ene. 02];72(12):1397-1416. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.063> . PMID: 30213333.
2. Passos LSA, Nunes MCP, Aikawa E. Rheumatic Heart Valve Disease Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Front Cardiovasc Med* [internet]. 2021 ene. 18 [citado 2023 ene. 02];7:612716. Disponible en: <http://www.doi.org/10.3389/fcvm.2020.612716> . PMID: 33537348; PMCID: PMC7848031.
3. Han J, Tian B, Wu F, Jiao Y, Pang S, Xu J, Meng X. Surgical rheumatic mitral valve repair compared with percutaneous balloon mitral valvuloplasty in mitral stenosis in current era: a propensity score matching study. *J Thorac Dis* [internet]. 2020 Nov [citado 2023 ene. 02]; 12(11):6752-6760. Disponible en: <http://www.doi.org/10.21037/jtd-20-1694> . PMID: 33282376; PMCID: PMC7711429.
4. Ibrahim KS, Kheirallah KA, Maysas FA, Alwaqfi NR, Alawami MH, Aljarrah QM. Predictors of short-term mortality after rheumatic heart valve surgery: A single-center retrospective study. *Ann Med Surg (Lond)* [internet]. 2021 ene. 26 [citado 2023 ene. 02];62:395-401. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.077> . PMID: 33552502; PMCID: PMC7851328.
5. Vieira MLC, Branco CEB, Gazola ASL, Vieira PPAC, Benvenuti LA, Demarchi LMMF, Gutierrez PS, Aiello VD, Tarasoutchi F, Sampaio RO. 3D Echocardiography for Rheumatic
6. Heart Disease Analysis: Ready for Prime Time. *Front Cardiovasc Med* [internet]. 2021 Jul 20 [citado 2023 ene. 02];8:676938. Disponible en: <http://www.doi.org/10.3389/fcvm.2021.676938> . PMID: 34355026; PMCID: PMC8329529.
7. Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Gherbesi E, Faletta FF. Anatomy of Mitral Valve Complex as Revealed by Non-Invasive Imaging: Pathological, Surgical and Interventional Implications. *J Cardiovasc Dev Dis* [internet]. 2020 Nov 4 [citado 2023 ene. 02];7(4):49. Disponible en: <http://www.doi.org/10.3390/jcdd7040049> . PMID: 33158082; PMCID: PMC7712333.
8. Aggarwal P, Reddy R, Yashvinder, Singh RS. Multivalvular rheumatic heart disease in a case of dextrocardia with situs inversus: an arduous surgical access. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* [internet]. 2019 Oct [citado 2023 ene. 02];35(4):584-586. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1007/s12055-019-00822-1> . Epub 2019 May 10. PMID: 33061056; PMCID: PMC7525518.
9. Wunderlich NC, Dalvi B, Ho SY, Kux H, Siegel RJ. Rheumatic Mitral Valve Stenosis: Diagnosis and Treatment Options. *Curr Cardiol Rep* [internet]. 2019 Feb 28 [citado 2023 ene. 02];21(3):14. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1007/s11886-019-1099-7> . PMID: 30815750.
10. Rosa VEE. Histopathological Characterization of Mitral Valvular Lesions in Patients With Rheumatic Heart Disease: Is Inflammation Also to Blame for Chronic Valvular Heart Disease Progression? *Arq Bras Cardiol* [internet]. 2021 Mar [citado 2023 ene. 02];116(3): 413-414. English, Portuguese. Disponible en: <http://www.doi.org/10.36660/abc.20201244> . PMID: 33909768; PMCID: PMC8159542.

11. 10. Luo T, Meng X. Clinico-pathological classification of rheumatic mitral valve damage and surgical strategy. *J Thorac Dis* [internet]. 2021 May [citado 2023 ene. 02];13(5):2933-2941. Disponible en: <http://www.doi.org/10.21037/jtd-20-3456> . PMID: 34164184; PMCID: PMC8182522.
12. 11. Unger P, Lancellotti P, Amzulescu M, David-Cojocariu A, de Cannière D. Pathophysiology and management of combined aortic and mitral regurgitation. *Arch Cardiovasc Dis* [internet]. 2019 Jun-Jul [citado 2023 ene. 02];112(6-7):430-440. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1016/j.acvd.2019.04.003> . Epub 2019 May 29. PMID: 31153874.
13. 12. Pomerantzeff PMA. Mitral Valve Repair in Young Rheumatic Patients. *Arq Bras Cardiol* [internet]. 2019 Nov 4 [citado 2023 ene. 02];113(4):757. Disponible en: <http://www.doi.org/10.5935/abc.20190215> . PMID: 31691757; PMCID: PMC7020872.
14. 13. Dejsupa C, Chotivatanapong T, Caputo M, Vohra HA. Current Perspectives on Contemporary Rheumatic Mitral Valve Repair. *Innovations (Phila)* [internet]. 2021 Nov-Dic [citado 2023 ene. 02];16(6): 510-516. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1177/15569845211032942> . Epub 2021 Sep 3. PMID: 34478343; PMCID: PMC8679173.
15. 14. Trumello C, Giambuzzi I, Bonalumi G, Bargagna M, Naliato M, Ruggeri S, Fileccia D, Castiglioni A, Alfieri O, Alamanni F, De Bonis M. Rheumatic mitral regurgitation: is repair justified by the long-term results? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [internet]. 2021 Agosto 18 [citado 2023 ene. 02];33(3): 333-338. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1093/icvts/ivab091> . PMID: 33948663; PMCID: PMC8691521.
16. 15. Mentias A, Saad M, Desai MY, Krishnaswamy A, Menon V, Horwitz PA, Kapadia S, Sarrazin MV. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Rheumatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2021 abril 13 [citado 2023 ene. 02];77(14):1703-1713. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.032> . PMID: 33832596; PMCID: PMC8043573..