

## Artículo original

## Angina en pacientes con estenosis aórtica grave sometidos a implante percutáneo de la válvula aórtica



Lukas S. Keller, Jorge Nuche, Marisa Avvedimento, Carlos Real, Julio Farjat-Pasos, Jean-Michel Paradis, Robert DeLarochelière, Anthony Poulin, Dimitri Kalavrouziotis, Eric Dumont, Attilio Galhardo, Siddhartha Mengi, Siamak Mohammadi y Josep Rodés-Cabau\*

Quebec Heart and Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá

## Historia del artículo:

Recibido el 15 de enero de 2023

Aceptado el 3 de abril de 2023

On-line el 31 de agosto de 2023

## Palabras clave:

Angina

Estenosis aórtica

Enfermedad coronaria

Implante percutáneo de válvula aórtica

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Evaluar la prevalencia, las características clínicas y el impacto de la angina en pacientes con estenosis aórtica sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI).

**Métodos:** Se analizó a 1.687 pacientes consecutivos con estenosis aórtica sometidos a TAVI, clasificados en función de la presencia o ausencia basal de angina. Los datos basales, del procedimiento y del seguimiento se recogieron en una base de datos local.

**Resultados:** Un total de 497 pacientes (29%) presentaban angina antes del TAVI. Los pacientes con angina basal presentaban peor clase funcional (NYHA > II, el 69% frente al 63%;  $p = 0,017$ ) y una mayor prevalencia de enfermedad coronaria (el 74% frente al 56%;  $p < 0,001$ ). La angina basal no mostró impacto pronóstico a 1 año en mortalidad por cualquier causa (HR = 1,02; IC95%, 0,71-1,48;  $p = 0,898$ ) ni en mortalidad cardiovascular (HR = 1,2; IC95%, 0,69-2,11;  $p = 0,517$ ). Sin embargo, la persistencia de angina 30 días después del procedimiento se asoció con un incremento en la mortalidad a 1 año, tanto total (HR = 4,86; IC95%, 1,71-13,8;  $p = 0,003$ ) como de causa cardiovascular (HR = 20,7; IC95%, 3,50-122,6;  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** Más de un cuarto de los pacientes con estenosis aórtica sometidos a TAVI tenían angina antes del procedimiento. La angina basal no mostró impacto pronóstico alguno. Sin embargo, la persistencia de angina 30 días después del procedimiento se asoció con una mayor mortalidad al año.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Angina in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** To evaluate the prevalence, clinical characteristics, and outcomes of patients with angina undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR) for severe aortic stenosis.

**Methods:** A total of 1687 consecutive patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR at our center were included and classified according to patient-reported angina symptoms prior to the TAVR procedure. Baseline, procedural and follow-up data were collected in a dedicated database.

**Results:** A total of 497 patients (29%) had angina prior to the TAVR procedure. Patients with angina at baseline showed a worse New York Heart Association (NYHA) functional class (NYHA class > II: 69% vs 63%;  $P = .017$ ), a higher rate of coronary artery disease (74% vs 56%;  $P < .001$ ), and a lower rate of complete revascularization (70% vs 79%;  $P < .001$ ). Angina at baseline had no impact on all-cause mortality (HR, 1.02; 95%CI, 0.71-1.48;  $P = .898$ ) and cardiovascular mortality (HR, 1.2; 95%CI, 0.69-2.11;  $P = .517$ ) at 1 year. However, persistent angina at 30 days post-TAVR was associated with increased all-cause mortality (HR, 4.86; 95%CI, 1.71-13.8;  $P = .003$ ) and cardiovascular mortality (HR, 20.7; 95%CI, 3.50-122.6;  $P = .001$ ) at 1-year follow-up.

**Conclusions:** More than one-fourth of patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR had angina prior to the procedure. Angina at baseline did not appear to be a sign of a more advanced valvular disease and had no prognostic impact; however, persistent angina at 30 days post-TAVR was associated with worse clinical outcomes.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Keywords:

Angina pectoris

Aortic valve stenosis

Coronary artery disease

Transcatheter aortic valve replacement

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca (J. Rodés-Cabau).

✉ @IUCPQ @JorgeNuche

## Abreviaturas

EC: enfermedad coronaria  
 ICP: intervención coronaria percutánea  
 NYHA: *New York Heart Association*  
 TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica

## INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica (EA) es la cardiopatía valvular más frecuente en el mundo occidental<sup>1</sup>. En 1968, Ross y Braunwald describieron la angina, la disnea y el síncope como los 3 síntomas principales de la EA y señalaron el pronóstico desfavorable asociado con la aparición de estos síntomas<sup>2</sup>. El dogma sobre la aparición de los síntomas y su asociación con un pronóstico sombrío continúa siendo válido. Por tanto, las guías de práctica clínica actuales aún recomiendan la «observación atenta» de la mayoría de los pacientes con EA grave asintomática<sup>3,4</sup>. Mientras que el síncope se atribuye tradicionalmente a la incapacidad de aumentar de manera adecuada el gasto cardiaco ante una mayor necesidad periférica y la disnea al parecer está impulsada sobre todo por el aumento de las presiones de llenado, la angina generalmente se entiende como un desequilibrio entre la necesidad de oxígeno del miocardio y el suministro de oxígeno, ya sea debido a la estenosis aórtica en sí o a la coexistencia de enfermedad coronaria (EC) significativa<sup>5,6</sup>.

La EA degenerativa y la EC comparten algunos factores etiológicos y a menudo coexisten<sup>7</sup>. En ensayos clínicos aleatorizados se encontró EC en más del 60% de los pacientes con riesgo intermedio y EA grave<sup>8,9</sup>. La angina es un síntoma común tanto en la EC como en la EA y aparece en casi 2 tercios de los pacientes con EA grave<sup>10</sup>.

La prevalencia de EC coexistente y el valor predictivo de la angina para detectar EC en pacientes con EA grave se han analizado en estudios anteriores de series quirúrgicas<sup>11–13</sup>. Sin embargo, se sabe poco sobre la prevalencia y las implicaciones clínicas de la angina en los pacientes con EA grave sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI). Por lo tanto, el objetivo de este estudio es analizar la prevalencia, las características clínicas y el impacto de la angina en los pacientes sometidos a TAVI por EA grave.

## MÉTODOS

### Población de estudio

Se analizó a 1.910 pacientes consecutivos con EA grave sometidos a TAVI en un centro universitario especializado entre 2007 y 2021. De estos, se excluyó a 223 pacientes con datos ausentes o dudosos sobre los síntomas de angina asociados con EA antes del TAVI, lo que resultó en una población de estudio final de 1.687 pacientes. El equipo cardiovascular evaluó las indicaciones de TAVI, el tipo de dispositivo y la planificación de la intervención tras una estricta evaluación clínica y anatómica preoperatoria. El abordaje transfemoral se utilizó por defecto y los accesos alternativos, como el transcarotídeo, el transapical, el transclavio y el transaórtico, se reservaron para pacientes con anatomía femoral desfavorable. La selección del acceso arterial secundario (transfemoral o transradial) se dejó a criterio de los operadores.

Se clasificó a los pacientes en función de la presencia de angina antes del TAVI. La clasificación se basó en los síntomas de angina comunicados por el paciente en el momento de la

derivación y la evaluación previa al TAVI (sin clasificación posterior de los síntomas de angina según otro sistema de clasificación).

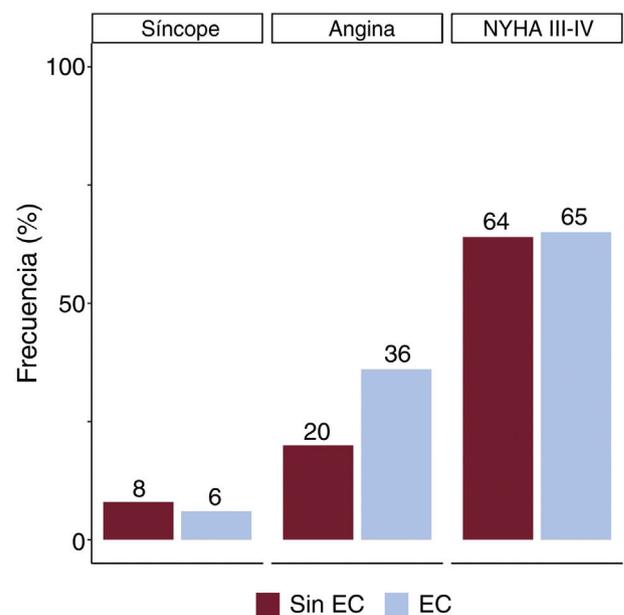
Los datos se recogieron de forma prospectiva en una base de datos local que incluye variables de basales, variables relacionadas con la intervención y datos de seguimiento prospectivos para evaluar los eventos clínicos y la supervivencia a corto y largo plazo. El seguimiento clínico se realizó mediante visitas clínicas o contacto telefónico a 1 mes, 12 meses y anualmente a partir de entonces. Los eventos clínicos se definieron según los criterios del *Valve Academic Research Consortium-2*<sup>14</sup>. La recopilación y el registro de la información de los pacientes fueron aprobados por el comité de ética local y los pacientes dieron su consentimiento informado firmado para las intervenciones, la recopilación de datos anónimos y su publicación.

### Evaluación de la enfermedad coronaria

Como parte de la evaluación preoperatoria, se realizó a todos los pacientes una coronariografía antes del TAVI. Los resultados de la coronariografía se obtuvieron del informe médico, incluido el número y la ubicación de cualquier lesión angiográficamente significativa. La EC se definió como significativa cuando se objetivó una estenosis  $\geq 70\%$  en una arteria coronaria epicárdica ( $\geq 50\%$  en el caso del tronco común izquierdo). Las lesiones significativas abordables vía percutánea se trataron de manera sistemática independientemente de los síntomas. La revascularización se consideró completa si todas las lesiones importantes de los vasos de diámetro  $\geq 2$  mm se habían tratado con éxito con intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de revascularización coronaria. La estrategia de tratamiento de la EC, incluida la decisión sobre la necesidad de revascularización completa, se decidió en función del consenso del equipo cardiovascular local.

### Análisis estadísticos

Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según la normalidad de la distribución de datos evaluada con la prueba de Shapiro-Wilk. Las



**Figura 1.** Distribución de los 3 síntomas principales de estenosis aórtica en pacientes con y sin EC. EC: enfermedad coronaria; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.

**Tabla 1**

Características basales y de la intervención de la población general y de los pacientes sin enfermedad coronaria

	Población general			Pacientes sin EC		
	Sin angina n = 1.190	Angina n = 497	p	Sin angina n = 528	Angina n = 130	p
<b>Características basales</b>						
Edad (años)	80,43 ± 7,82	79,67 ± 7,85	0,070	80,7 ± 8,0	81,1 ± 7,8	0,66
Mujeres	563 (47)	200 (40)	0,008	323 (61)	73 (56)	0,29
Hipertensión	1.048 (88)	448 (90)	0,24	452 (86)	112 (86)	0,87
Diabetes	433 (36)	180 (36)	0,93	172 (33)	42 (32)	0,94
IMC	28,00 ± 6,11	27,81 ± 5,66	0,55	28,03 ± 6,79	28,25 ± 6,64	0,74
Clase funcional de la NYHA > II	754 (63)	345 (69)	0,017	331 (63)	94 (72)	0,040
Enfermedad coronaria	660 (56)	367 (74)	< 0,001	-	-	-
Infarto de miocardio previo	176 (15)	123 (24)	< 0,001	-	-	-
ICP previa	418 (35)	235 (47)	< 0,001	-	-	-
CABG previa	271 (23)	177 (36)	< 0,001	-	-	-
Revascularización completa	893 (79)	318 (70)	< 0,001	-	-	-
Fibrilación auricular	382 (32)	128 (26)	0,010	178 (34)	32 (25)	0,049
Enfermedad renal crónica <sup>a</sup>	516 (44)	235 (47)	0,16	204 (39)	56 (43)	0,34
Anemia <sup>b</sup>	747 (63)	321 (65)	0,481	300 (57)	76 (58)	0,73
Enfermedad cerebrovascular <sup>c</sup>	132 (11)	70 (14)	0,084	48 (9)	12 (9)	0,96
Arteriopatía periférica	283 (24)	148 (30)	0,011	80 (15)	24 (18)	0,36
EuroSCORE II	3,65 [2,10-6,40]	4,53 [2,34-7,30]	0,004	2,79 [1,80-4,53]	2,95 [1,79-5,40]	0,52
FEVI (%)	54,36 ± 11,49	54,08 ± 11,72	0,65	55,8 ± 10,9	56,2 ± 11,4	0,74
FEVI ≤ 40%	136 (11)	50 (12)	0,795	49 (9)	10 (8)	0,57
FEVI ≤ 40% (isquémica)	87 (7)	40 (10)	0,445	-	-	-
Área de la válvula aórtica (cm <sup>2</sup> )	0,68 (0,18)	0,70 (0,18)	0,052	0,66 (0,18)	0,68 (0,17)	0,25
Gradiente aórtico máximo (mmHg)	72,69 (24,07)	70,54 (25,10)	0,10	76,85 (24,25)	75,35 (25,55)	0,53
Gradiente aórtico medio (mmHg)	44,03 (15,69)	42,43 (16,31)	0,060	46,88 (16,14)	46,36 (17,47)	0,75
Insuficiencia mitral > leve	367 (31)	140 (28)	0,245	160 (30)	42 (32)	0,67
<b>Detalles de la intervención</b>						
<i>Tipo de válvula</i>						
Expandible con balón	900 (76)	395 (79)	0,088	362 (69)	89 (68)	0,98
Autoexpandible	290 (24)	102 (21)		166 (31)	41 (32)	
Tamaño de la válvula (mm)	26,0 [23,0-29,0]	26,0 [23,0-29,0]	0,71	26,0 [23,0-29,0]	26,0 [23,0-26,0]	0,70
Implante de válvula en válvula	83 (7)	38 (8)	0,63	37 (7)	7 (5)	0,50
<i>Abordaje</i>						
Transfemoral	787 (66)	292 (59)	0,004	396 (75)	86 (66)	0,041
No transfemoral	403 (34)	205 (41)		132 (25)	44 (34)	
Predilatación	454 (40)	211 (44)	0,15	201 (40)	51 (42)	0,75
Posdilatación	190 (17)	82 (17)	0,75	87 (17)	21 (17)	1,00
<b>Parámetros ecocardiográficos tras la intervención</b>						
FEVI (%)	55,34 ± 11,12	54,79 ± 11,59	0,37	56,87 ± 10,40	57,49 ± 11,17	0,56
Área de la válvula aórtica (cm <sup>2</sup> )	1,64 ± 0,51	1,62 ± 0,47	0,62	1,64 ± 0,52	1,65 ± 0,52	0,88
Desajuste entre paciente y prótesis			0,47			
Moderado (AEOi ≤ 0,85 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	248 (21)	123 (24)		103 (19)	31 (23)	
Grave (AEOi ≤ 0,65 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	157 (13)	63 (12)		60 (11)	15 (11)	
Gradiente máximo transaórtico (mmHg)	21,74 (10,34)	20,96 (9,76)	0,16	22,01 (10,83)	22,00 (11,40)	0,99
Gradiente medio transaórtico (mmHg)	11,68 (5,92)	11,27 (5,92)	0,21	11,88 (6,31)	11,88 (7,30)	0,99

AEOi: área efectiva del orificio indexada; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal; NYHA: *New York Heart Association*.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

<sup>a</sup> Los pacientes se definieron como con enfermedad renal crónica si la tasa de filtrado glomerular estimada era < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> La anemia se definió como hemoglobina < 11,9 g/dl (mujeres) o < 13,6 g/dl (varones).

<sup>c</sup> La enfermedad cerebrovascular se definió como ictus o accidente isquémico transitorio.

variables cualitativas se expresan como frecuencia (%). Se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para comparar las variables cualitativas y la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas. En cuanto al análisis de supervivencia a 1 año, se utilizó el método de Kaplan-Meier para obtener curvas de eventos. La diferencia entre la probabilidad de aparición de eventos se evaluó mediante *log-rank test*. Se realizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el impacto de la angina en la supervivencia de los pacientes. Los modelos se ajustaron en relación con los factores de confusión de referencia en función del conocimiento causal previo. Un valor  $p < 0,05$  se consideró significativo en todas las pruebas estadísticas. Todos los datos se analizaron con el paquete estadístico STATA, versión 15.0 (StataCorp LP, Estados Unidos).

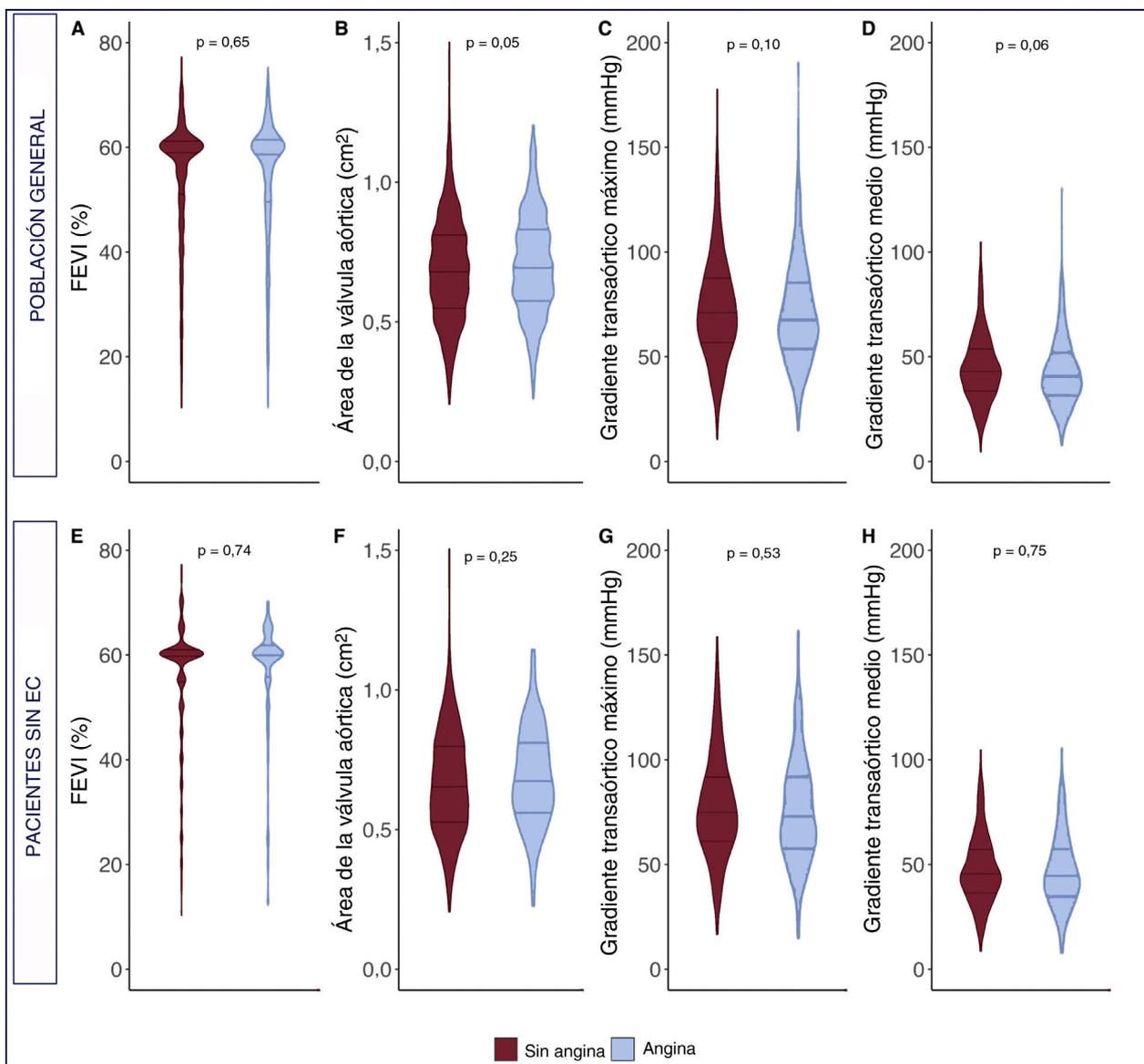
## RESULTADOS

De los 1.687 receptores de TAVI por EA, 497 pacientes (29%) tenían angina antes del TAVI. La [figura 1](#) muestra la distribución de

los 3 síntomas cardinales de la EA (angina, disnea y síncope) en pacientes con y sin EC coexistente.

### Características basales y de la intervención

Las características basales y de la intervención, de acuerdo con la existencia de angina en la población total y así como en el subgrupo sin EC, se muestran en la [tabla 1](#). Al comparar a los pacientes con y sin angina, se observó un predominio del sexo masculino (el 60 frente al 53%;  $p = 0,008$ ), una menor edad ( $79,67 \pm 7,85$  frente a  $80,43 \pm 7,82$  años;  $p = 0,07$ ) y una peor clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA > II, el 69 frente al 63%;  $p = 0,017$ ). También se observó una mayor prevalencia de EC (el 74 frente al 56%;  $p < 0,001$ ), una mayor tasa de revascularización previa (ICP previa, el 47 frente al 35%;  $p < 0,001$ ; cirugía de revascularización coronaria previa: el 36 frente al 23%;  $p < 0,001$ ) y una menor tasa de revascularización completa (el 70 frente al 79%;  $p < 0,001$ ). La comparación de los parámetros ecocardiográficos basales entre los pacientes con y sin angina se muestra en la [figura 2](#). Salvo una tendencia a un gradiente



**Figura 2.** Comparación de los parámetros ecocardiográficos al inicio del estudio de los pacientes con y sin angina en la población general (panel superior) y pacientes sin EC coexistente (panel inferior). A: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. B: área de la válvula aórtica. C: gradiente transaórtico máximo. D: gradiente transaórtico medio. EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

medio más bajo y una mayor área de la válvula aórtica en pacientes con angina al inicio del estudio, no se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a los parámetros ecocardiográficos iniciales. Tampoco se encontraron diferencias en el procedimiento, salvo una mayor frecuencia de acceso no transfemoral (el 41 frente al 34%;  $p = 0,004$ ) en los pacientes con angina. Los resultados de la intervención de TAVI, evaluados por ecocardiografía Doppler tras ella, también fueron similares entre los grupos.

Entre los 658 pacientes sin EC coexistente, se identificó a 130 (20%) con angina previa al TAVI. El análisis de este subgrupo no mostró diferencias significativas en las variables basales entre pacientes con y sin angina, salvo una mayor prevalencia de fibrilación auricular (el 25 frente al 34%;  $p = 0,049$ ) y una peor clase funcional de la NYHA (NYHA > II: el 72 frente al 63%;  $p = 0,04$ ) en el grupo de angina. No hubo diferencias en los parámetros ecocardiográficos basales de los pacientes sin EC (tabla 1).

Durante el estudio previo al TAVI, se realizó una ICP en el 22% de los pacientes, sin diferencias en la cifra de ICP entre pacientes con y sin angina al inicio del estudio (el 23 frente al 21%;  $p = 0,39$ ). La revascularización completa durante el estudio diagnóstico del TAVI fue más común (tendencia no significativa) en los pacientes sin angina (el 75 frente al 66%;  $p = 0,062$ ). La información detallada sobre los resultados de la coronariografía previa al TAVI y la ICP en pacientes con y sin angina se muestra en la tabla 1 del material adicional.

### Importancia pronóstica de la angina basal

Los resultados clínicos a 1 año según la existencia de angina en la población general y el subgrupo sin EC se muestran en la tabla 2. La angina basal no tuvo impacto en la mortalidad por cualquier causa (*hazard ratio* [HR] = 1,02; intervalo de confianza del 95%

[IC95%], 0,71-1,48;  $p = 0,898$ ) ni en la mortalidad cardiovascular (HR = 1,2; IC95%, 0,69-2,11;  $p = 0,517$ ) a 1 año. El análisis de subgrupos de pacientes sin EC coexistente no mostró ningún impacto de la angina en la mortalidad por cualquier causa (HR = 1,18; IC95%, 0,64-2,27;  $p = 0,598$ ) ni en la mortalidad cardiovascular (HR = 1,04; IC95%, 0,35-3,12;  $p = 0,545$ ) a 1 año. Las curvas de Kaplan-Meier en el seguimiento a 1 año respecto a la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular posterior al TAVI según la existencia de angina en la población general y el subgrupo sin EC se muestran en la figura 3.

### Persistencia de la angina a los 30 días del implante percutáneo de válvula aórtica

Se dispuso de datos de un amplio seguimiento que incluyó un cuestionario sobre los síntomas de 433 (87%) de los 497 pacientes con angina al inicio del estudio. A los 30 días de seguimiento, 31 pacientes (7%) mostraron angina persistente y el 90% de ellos (28 pacientes) presentaban EC importante conocida previamente (estenosis importante en la evaluación angiográfica previa al TAVI o estado de la revascularización coronaria). Entre los pacientes sin EC, prácticamente no había angina persistente (< 1%) a los 30 días del TAVI (figura 4). Las características basales y de la intervención de los pacientes con y sin angina persistente 30 días después del TAVI se muestran en la tabla 3. Los pacientes con angina persistente tenían un índice de masa corporal mayor ( $30,6 \pm 5,0$  frente a  $27,6 \pm 5,5$ ;  $p = 0,004$ ), una mayor prevalencia de diabetes mellitus (el 52 frente al 35%;  $p = 0,065$ ), una mayor prevalencia de EC (el 90 frente al 73%;  $p = 0,031$ ) y una mayor proporción de cirugía de revascularización coronaria previa (el 58 frente al 34%;  $p = 0,008$ ). No hubo diferencias entre los grupos en los parámetros ecocardiográficos

**Tabla 2**

Comparación de la presentación de eventos y el riesgo de eventos a 1 año entre pacientes con y sin angina

	Población general					
	Total (N = 1.687)	Sin angina (n = 1.190)	Angina (n = 497)	p	HR (IC95%)	p
Mortalidad por cualquier causa <sup>a</sup>	180 (11)	125 (11)	55 (11)	0,733	1,02 (0,71-1,48)	0,898
Mortalidad cardiovascular <sup>a</sup>	60 (4)	40 (3)	20 (4)	0,503	1,20 (0,69-2,11)	0,517
Síndrome coronario agudo <sup>b</sup>	29 (2)	13 (1)	16 (3)	0,002	2,10 (0,97-4,53)	0,058
Hospitalización por insuficiencia cardíaca <sup>c</sup>	135 (8)	99 (8)	36 (7)	0,458	0,83 (0,56-1,22)	0,331
	Pacientes sin EC					
	Total (n = 658)	Sin angina (n = 528)	Angina (n = 130)	p	HR (IC95%)	p
Mortalidad por cualquier causa <sup>a</sup>	68 (10)	52 (10)	16 (12)	0,409	1,18 (0,64-2,27)	0,598
Mortalidad cardiovascular <sup>a</sup>	21 (3)	4 (3)	17 (3)	0,934	1,04 (0,35-3,12)	0,545
Síndrome coronario agudo <sup>b</sup>	3 (< 1)	1 (< 1)	2 (2)	0,041	9,10 (0,82-100,57)	0,072
Hospitalización por insuficiencia cardíaca <sup>c</sup>	46 (7)	38 (7)	8 (6)	0,676	0,84 (0,58-1-24)	0,398

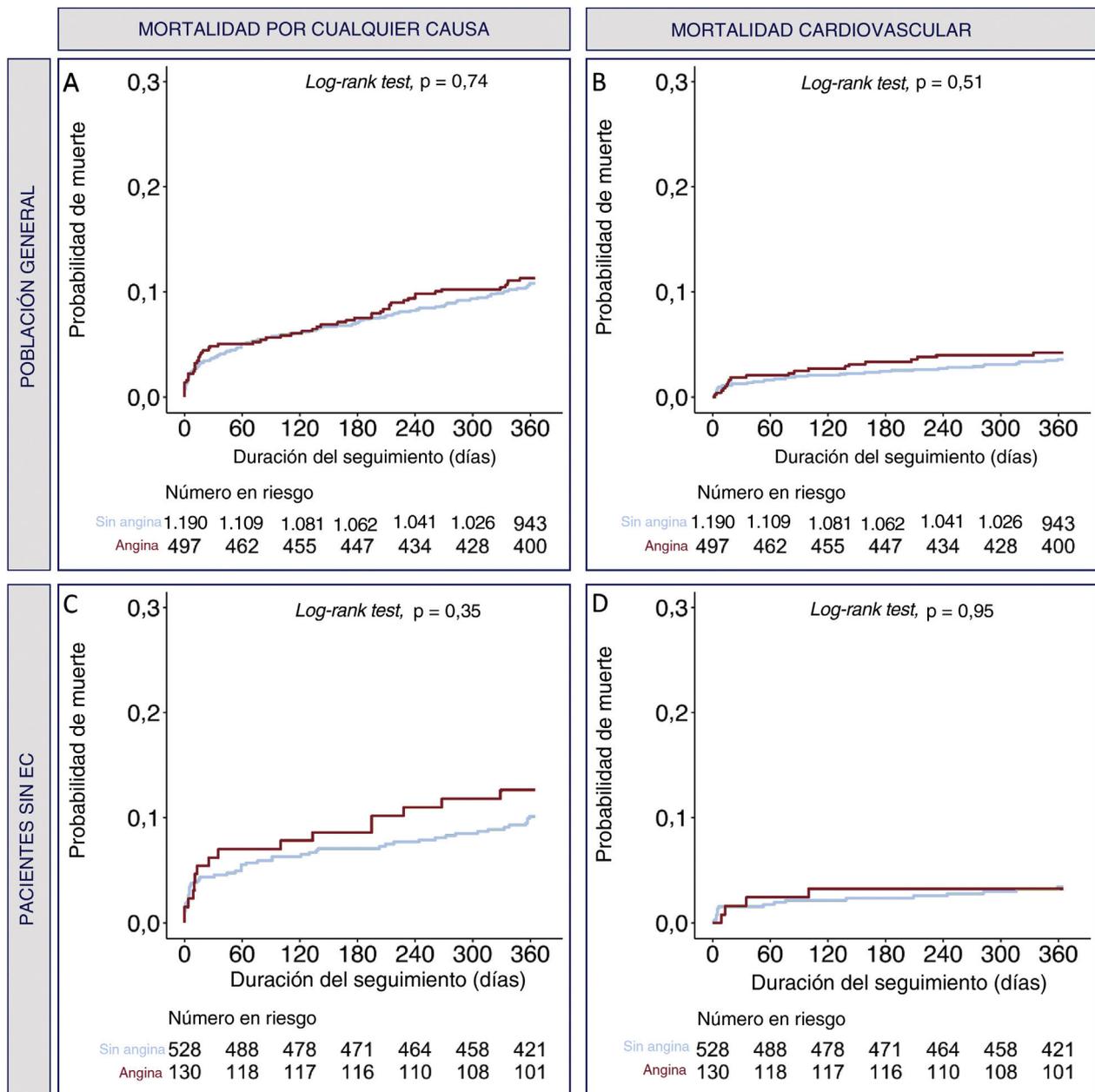
EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC95%, intervalo de confianza del 95%.

Los valores expresan n (%).

<sup>a</sup> Modelo de riesgos proporcionales de Cox para la mortalidad: edad, sexo, FEVI reducida, EC y revascularización completa (la EC y la revascularización completa se excluyeron del análisis de los pacientes sin EC).

<sup>b</sup> Modelo de riesgos proporcionales de Cox para el síndrome coronario agudo: edad, sexo, EC y revascularización completa (la EC y la revascularización completa se excluyeron del análisis de los pacientes sin EC).

<sup>c</sup> El modelo de riesgos proporcionales de Cox para la hospitalización por insuficiencia cardíaca: edad, sexo, EC y reducción de la FEVI (la EC se excluyó del análisis de los pacientes sin EC).



**Figura 3.** Curvas de Kaplan-Meier a 1 año de seguimiento de los pacientes con y sin angina. A: mortalidad por cualquier causa en la población general. B: mortalidad cardiovascular en la población general. C: mortalidad por cualquier causa en pacientes sin EC. D: mortalidad cardiovascular en pacientes sin EC. EC: enfermedad coronaria.

basales ni en las características del procedimiento. La información detallada sobre los resultados de la coronariografía previa al TAVI y la ICP en pacientes con y sin angina persistente 30 días tras el TAVI se muestra en la [tabla 2 del material adicional](#). A 15 pacientes con angina persistente (48%) se les realizó una nueva coronariografía después del TAVI y a 7 (23%), una ICP (mediana de tiempo entre TAVI e ICP, 208 [intervalo intercuartílico, 169-319] días). La indicación predominante para la ICP tras el TAVI fue angina en 6 pacientes (86%) e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST en 1.

A diferencia de la angina antes del TAVI, la angina persistente a los 30 días del TAVI se asoció con un aumento de la mortalidad por cualquier causa (HR = 4,86; IC95%, 1,71-13,82;  $p = 0,003$ ) y la mortalidad cardiovascular (HR = 20,7; IC95%, 3,50-122,61;  $p = 0,001$ ) a 1 año de seguimiento ([tabla 4](#)). Las curvas de Kaplan-Meier a 1 año de seguimiento que ilustran la mortalidad

por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular tras el TAVI según hubiera angina persistente a los 30 días del TAVI se muestran en la [figura 5](#).

## DISCUSIÓN

Los principales resultados de este estudio son los siguientes: *a*) el 29% de los pacientes con EA grave receptores de TAVI presentaban angina al inicio del estudio (el 20% de los pacientes sin EC significativa); *b*) los receptores de TAVI con angina al inicio del estudio solieron ser varones, con peor clase funcional de la NYHA, una mayor prevalencia de EC, una menor tasa de revascularización completa y más frecuencia de un acceso no transfemoral para el TAVI; *c*) la angina basal no tuvo ninguna repercusión negativa en

**Tabla 3**

Características basales y de la intervención de los pacientes con y sin angina persistente a los 30 días

	Total N = 433	Sin angina n = 402	Angina n = 31	p
<b>Características basales</b>				
Edad (años)	79,6 ± 7,9	79,8 ± 7,8	77,1 ± 7,7	0,067
Mujeres	171 (39)	163 (41)	8 (26)	0,11
Hipertensión	388 (90)	359 (89)	29 (94)	0,46
Diabetes	157 (36)	141 (35)	16 (52)	0,065
IMC	27,9 (5,5)	27,6 (5,5)	30,6 (5,0)	0,004
Clase funcional de la NYHA > 2	294 (68)	275 (68)	19 (61)	0,41
Enfermedad coronaria	320 (74)	292 (73)	28 (90)	0,031
Infarto de miocardio previo	23 (21)	84 (21)	9 (28)	0,318
ICP previa	205 (47)	187 (47)	18 (58)	0,21
CABG previa	156 (36)	138 (34)	18 (58)	0,008
Revascularización completa	290 (72)	272 (73)	18 (60)	0,14
Fibrilación auricular	102 (24)	94 (24)	8 (26)	0,77
Enfermedad renal crónica <sup>a</sup>	193 (45)	179 (45)	14 (45)	0,96
Anemia <sup>b</sup>	278 (64)	259 (64)	19 (61)	0,73
Enfermedad cerebrovascular <sup>c</sup>	54 (12)	48 (12)	6 (19)	0,23
Arteriopatía periférica	120 (28)	108 (27)	12 (39)	0,16
EuroSCORE II	4,5 [2,3-7,3]	4,3 [2,3-7,3]	5,1 [2,3-9,4]	0,72
FEVI (%)	54,4 ± 11,6	54,4 ± 11,8	54,3 ± 9,8	0,98
FEVI ≤ 40%	45 (10)	42 (11)	3 (10)	0,89
FEVI ≤ 40% (isquémica)	36 (8)	33 (8)	3 (10)	0,775
Área de la válvula aórtica (cm <sup>2</sup> )	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,71
Gradiente aórtico máximo (mmHg)	71,4 ± 24,9	71,6 ± 25,3	68,1 ± 18,7	0,44
Gradiente aórtico medio (mmHg)	42,9 ± 15,9	43,1 ± 16,2	40,3 ± 11,5	0,35
Insuficiencia mitral > leve	121 (28)	114 (28)	7 (23)	0,490
<b>Detalles de la intervención</b>				
<i>Tipo de válvula</i>				
Expandible con balón	337 (78)	311 (77)	26 (84)	0,40
Autoexpandible	96 (22)	91 (23)	5 (16)	
Tamaño de la válvula (mm)	26,0 [23,0-29,0]	26,0 [23,0-29,0]	26,0 [23,0-29,0]	0,62
Implante de válvula en válvula	37 (9)	34 (8)	3 (10)	0,82
<i>Abordaje</i>				
Transfemorales	266 (61)	246 (61)	20 (65)	0,71
No transfemorales	167 (39)	156 (39)	11 (35)	
Predilatación	156 (38)	149 (39)	7 (23)	0,073
Posdilatación	67 (16)	64 (17)	3 (10)	0,30
<b>Parámetros ecocardiográficos tras la intervención</b>				
FEVI (%)	55,30 ± 11,04	55,32 ± 11,19	55,00 ± 8,91	0,88
Área de la válvula aórtica (cm <sup>2</sup> )	1,63 ± 0,48	1,63 ± 0,47	1,69 ± 0,61	0,55
<i>Desajuste entre paciente y prótesis</i>				
Moderado (AEOi ≤ 0,85 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	99 (23)	93 (23)	6 (19)	
Grave (AEOi ≤ 0,65 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	55 (13)	50 (12)	5 (16)	
Gradiente transaórtico máximo (mmHg)	21,02 ± 9,78	21,02 ± 10,02	21,07 ± 6,13	0,98
Gradiente transaórtico medio (mmHg)	11,30 ± 5,97	11,31 ± 6,15	11,18 ± 2,86	0,90

AEOi: área efectiva del orificio indexada; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

<sup>a</sup> Los pacientes se definieron como con enfermedad renal crónica si la tasa de filtrado glomerular estimada era < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> La anemia se definió como hemoglobina < 11,9 g/dl (mujeres) y < 13,6 g/dl (varones).

<sup>c</sup> La enfermedad cerebrovascular se definió como ictus o accidente isquémico transitorio.

los resultados clínicos, y *d*) la angina persistente a los 30 días del TAVI fue infrecuente (el 7% de todos los pacientes con angina al inicio del estudio) y casi inexistente en los pacientes sin EC preexistente; sin embargo, la angina se asoció con mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular a 1 año de seguimiento.

### Importancia de la angina

Varios estudios previos en pacientes quirúrgicos mostraron que la mitad de los pacientes con angina y EA grave preexistente presentaban una EC significativa<sup>12,15</sup>. En nuestra población de pacientes sometidos a TAVI, se encontró EC significativa en el 74%

**Tabla 4**

Comparación de la presentación de eventos y el riesgo de eventos a 1 año en pacientes con y sin angina persistente a los 30 días del TAVI

	Angina persistente					
	Total (N=433)	Sin angina (n=402)	Angina (n=31)	p	HR (IC95%)	p
Mortalidad por cualquier causa <sup>a</sup>	23 (5)	4 (5)	5 (16)	0,005	4,86 (1,71-13,82)	0,003
Mortalidad cardiovascular <sup>a</sup>	6 (1)	2 (< 1)	4 (13)	< 0,001	20,7 (3,50-122,61)	0,001
Síndrome coronario agudo <sup>b</sup>	11 (3)	8 (2)	3 (10)	0,009	2,99 (0,61-14,63)	0,179
Hospitalización por insuficiencia cardiaca <sup>c</sup>	30 (7)	28 (7)	2 (6)	0,914	0,92 (0,22-3,95)	0,915

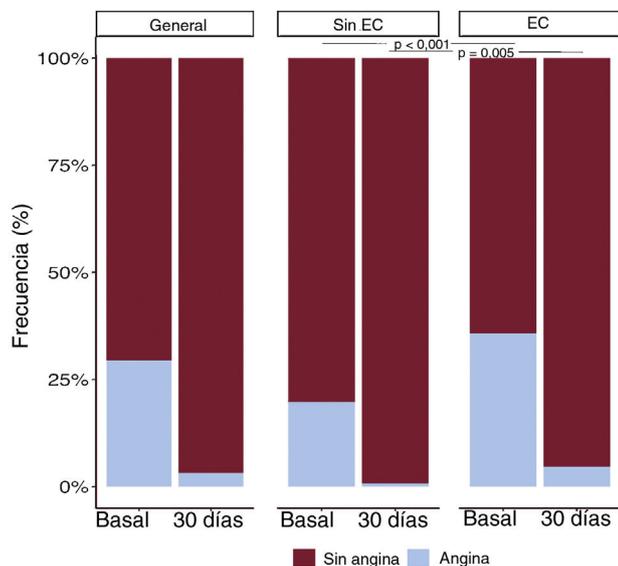
EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica.

Los valores expresan n (%).

<sup>a</sup> Modelo de riesgos proporcionales de Cox para la mortalidad: edad, sexo, FEVI reducida, EC y revascularización completa.

<sup>b</sup> Modelo de riesgos proporcionales de Cox para el síndrome coronario agudo: edad, sexo, EC y revascularización completa.

<sup>c</sup> Modelo de riesgos proporcionales de Cox para la hospitalización por insuficiencia cardiaca: edad, sexo, EC y reducción de la FEVI.



**Figura 4.** Comparación de la presencia de angina al inicio y a los 30 días del TAVI en la población general, pacientes sin EC y pacientes con EC. EC: enfermedad coronaria.

de los pacientes con angina. En los pacientes sin angina la EC fue menos frecuente, pero aun así se observó en más de la mitad (56%). En la mayoría de los estudios, incluida nuestra publicación actual, no solo se aceptó estenosis coronaria importante, sino también cirugía de revascularización coronaria previa e ICP previa como definiciones de EC. Por lo tanto, la prevalencia de EC significativa que puede justificar la revascularización antes del TAVI podría ser considerablemente inferior a las cifras comunicadas<sup>16</sup>. Respalda esto un estudio reciente de Case et al.<sup>17</sup>, que muestra una EC importante en el 39% de los candidatos a TAVI y necesidad de ICP previa a la intervención en solo el 8,5% de los pacientes. En nuestra población de estudio, se sometió a ICP al 22% de los pacientes durante el estudio diagnóstico del TAVI a pesar de una prevalencia de EC del 61%.

La menor prevalencia de EC en la serie quirúrgica (frente a TAVI) puede explicarse por el hecho de que los pacientes con TAVI son relativamente mayores y presentan una mayor carga de comorbilidad que los sometidos a reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica. La cuestión de si la angina es un síntoma fiable para diagnosticar (o excluir) la EC en pacientes con EA es controver-

tida<sup>18,19</sup>. La tesis más consolidada es que la presencia o ausencia de angina en la EA es de poca ayuda en el momento de predecir o excluir una EC coexistente y las guías de práctica clínica y las normas actuales continúan recomendando la coronariografía sistemática como parte del estudio diagnóstico previo al recambio de la válvula aórtica (sea quirúrgico o TAVI), independientemente de la presencia o ausencia de angina<sup>20,21</sup>. La cifra relativamente mayor de pacientes con EC silente (66%) de nuestra población con TAVI respaldaría la opinión actual de que la predicción o exclusión de EC importante basada únicamente en los síntomas de los pacientes no es fiable.

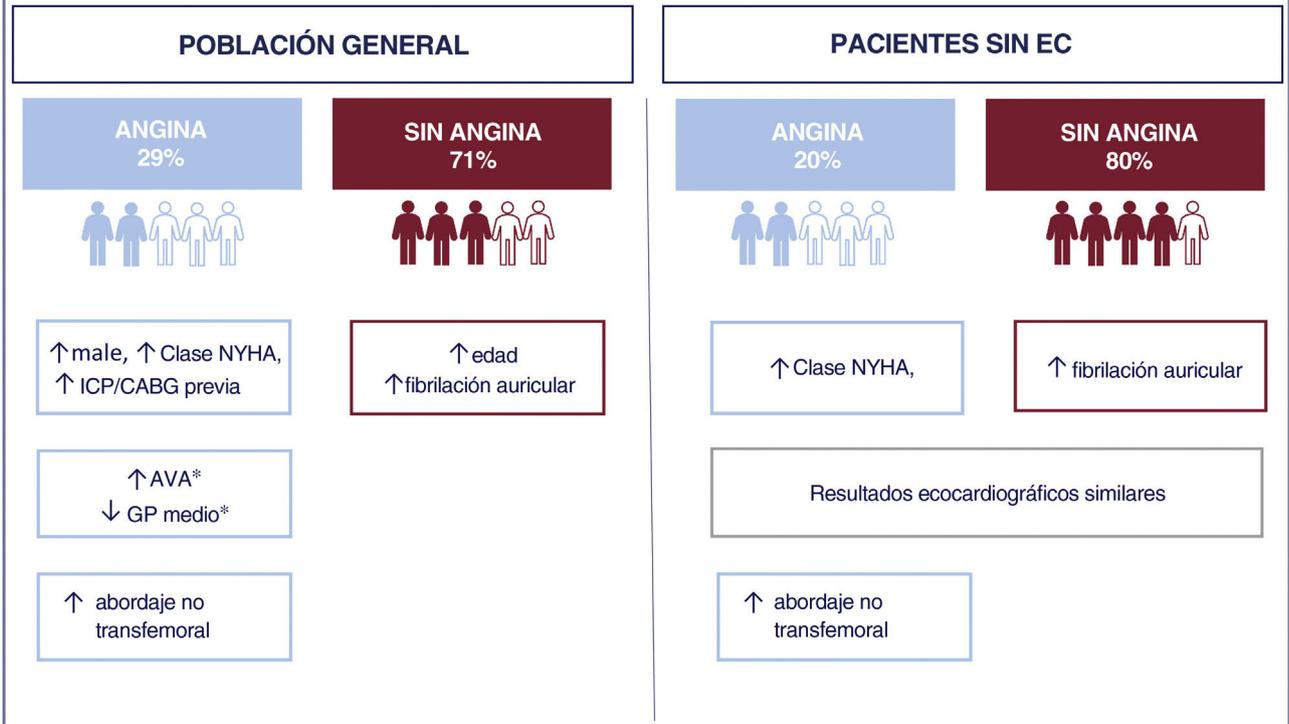
Curiosamente, en la población del estudio había una proporción bastante alta tanto de pacientes con EC silente como con angina sin EC significativa (aproximadamente un quinto de todos los pacientes con angina al inicio del estudio). Este grupo es especialmente interesante para comprender mejor los síntomas de angina secundarios a la EA y evitar la superposición con los síntomas relacionados con la EC. El conocimiento actual de la angina en pacientes sin estenosis coronaria importante se basa en los siguientes aspectos fisiopatológicos: el consumo miocárdico de oxígeno depende de la frecuencia cardiaca y la contractilidad y la tensión parietales, directamente proporcionales a la presión ventricular<sup>22</sup>. En la EA, la presión ventricular y el estrés parietal están elevados, lo que genera un aumento de la demanda de oxígeno. Respecto al suministro de oxígeno, se sabe que el flujo sanguíneo coronario en la EA no se puede aumentar lo suficiente a causa de la menor presión aórtica media y del tiempo de perfusión diastólica<sup>22,23</sup>. Por lo tanto, la angina en pacientes sin EC importante podría explicarse por el desequilibrio en el suministro y la demanda de oxígeno causado por la EA<sup>24-27</sup>. En nuestro estudio, no se observó que la angina en pacientes sin EC fuera un signo de una enfermedad valvular más avanzada.

En la población general del estudio, los pacientes con y sin angina basal tenían similares características clínicas basales, salvo una peor clase funcional de la NYHA, una mayor incidencia de EC (incluida una mayor tasa de revascularización previa), una menor tasa de revascularización completa y un mayor empleo de acceso no transfemoral durante el TAVI en el grupo de angina. Llamamos la atención a las diferencias entre grupos en la revascularización completa. Puesto que los pacientes con angina tenían más oclusiones crónicas totales (tendencia no significativa) y más lesiones de puentes coronarios, la menor tasa de revascularización completa podría explicarse por una anatomía coronaria más compleja y, por consiguiente, una mayor tasa de fracaso o rechazo de la revascularización. El uso más frecuente de accesos alterna-

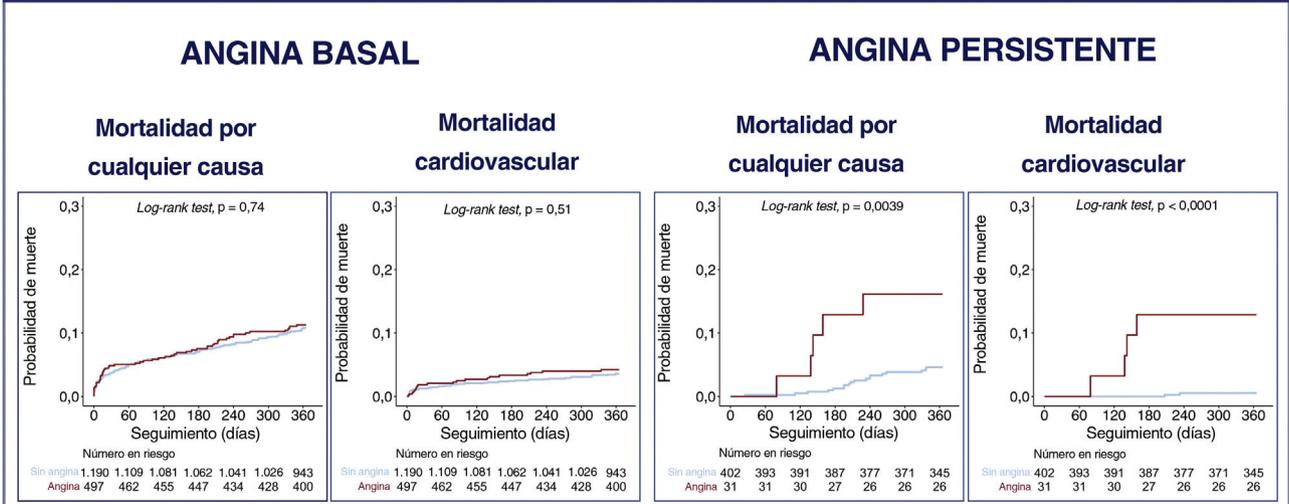
# Angina en pacientes con estenosis aórtica grave sometidos a implante percutáneo de la válvula aórtica



1.687 pacientes con estenosis aórtica grave sometidos a TAVI



## Impacto pronóstico de la angina



**Figura 5.** Figura central. Características basales y de la intervención y resultados clínicos que comparan a los pacientes con y sin angina receptores de TAVI por estenosis aórtica grave. Curvas de Kaplan-Meier a 1 año de seguimiento de pacientes con y sin angina basal (panel inferior izquierdo) y angina persistente a los 30 días del TAVI (panel inferior derecho). AVA: área de la válvula aórtica; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; GP: gradiente de presión; ICP: intervención coronaria percutánea; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica. \*Estadísticamente no significativo.

tivos, no transfemorales, en el grupo de angina puede explicarse por la mayor prevalencia de arteriopatía periférica, ya que las vías de acceso arterial no transfemoral se establecen actualmente como una alternativa segura si el abordaje transfemoral no es factible<sup>28</sup>. La cifra especialmente elevada del empleo de acceso no transfemoral en nuestra población (sobre todo el acceso transcarotídeo) no solo se debe al hecho de que la serie es histórica, sino que también refleja la gran acogida de vías de acceso alternativas en nuestro centro. También llama la atención la gran proporción de pacientes de nuestra población con revascularización previa. Esto podría explicarse por la edad relativamente avanzada de la población y una práctica por lo general proactiva hacia el tratamiento invasivo de la EC significativa en nuestro centro.

En el pasado, los pacientes con EC y angina importantes solían presentar gradientes valvulares aórticos más bajos y áreas valvulares mayores<sup>18,26</sup>. En nuestro estudio, también encontramos una tendencia similar a un área valvular aórtica mayor y a gradientes valvulares más bajos en el grupo de pacientes con angina. Se podría especular que la isquemia miocárdica produce una caída en el gradiente medio de la válvula aórtica y, por ello, un aumento de los síntomas de angina como consecuencia de la reducción del flujo coronario. Además, más que causar los gradientes más bajos, la EC coexistente desenmascararía la EA a gradientes más bajos.

### Valor pronóstico de la angina

En la población quirúrgica, está aceptado que la EC es un factor pronóstico negativo<sup>29,30</sup>, lo cual motiva que se trate a los pacientes con EA grave y EC coexistente en una intervención combinada (reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica y cirugía de revascularización coronaria). En la población con TAVI, la repercusión de la EC coexistente en los resultados y el papel de la revascularización antes del TAVI son controvertidos. Un metanálisis de Sankaramangalam et al.<sup>31</sup> que analizó 15 estudios relacionados con el TAVI no mostró ninguna repercusión de la EC coexistente en la mortalidad a los 30 días, pero sí se asoció con un aumento de la mortalidad por cualquier causa 1 año después del TAVI. Otro metanálisis no mostró ninguna repercusión de la EC concomitante en los resultados al año de seguimiento después del TAVI<sup>32</sup>. En la mayoría de los centros, la coronariografía sistemática antes del TAVI es una práctica habitual, aunque los datos sobre la implicación pronóstica de la EC en los candidatos a TAVI son ambiguos. Recientemente se ha cuestionado la estrategia de la coronariografía invasiva sistemática antes del TAVI en un metanálisis que mostró ausencia de beneficio en supervivencia a los 30 días y a 1 año y ninguna mejora en los resultados cardiovasculares en pacientes tratados con ICP antes del TAVI por EC coexistente<sup>33</sup>. En el ensayo ACTIVATION, el primer ensayo aleatorizado que comparó la ICP con el tratamiento médico en pacientes candidatos a TAVI con EC importante, los tratados con revascularización previa al TAVI no obtuvieron mejores resultados<sup>34</sup>. Con todo, este ensayo se interrumpió prematuramente, lo que impidió obtener conclusiones definitivas. Si se tiene en cuenta que el beneficio de la ICP en los candidatos a TAVI es dudoso, parece que el tratamiento médico óptimo recomendado por la guía de práctica clínica de la EC estable y asintomática es una opción de tratamiento adecuada para los candidatos a TAVI<sup>35</sup>.

Hasta donde sabemos, el papel pronóstico de la angina en pacientes con EA no se había analizado antes en la población quirúrgica ni en la población con TAVI. Por lo tanto, nuestro estudio es el primero en demostrar que la angina basal no tiene repercusión en los resultados clínicos 1 año del TAVI, ya sea en la población general o en el subgrupo de pacientes sin EC coexistente. Este último grupo reviste especial interés, ya que se

puede excluir la 'contaminación' por síntomas de una EC coexistente.

### Angina persistente en la estenosis aórtica

En nuestra población con TAVI, la angina persistente a los 30 días después de la intervención fue infrecuente y se observó de manera casi exclusiva en pacientes con EC conocida. En aquellos sin EC coexistente, la angina desapareció después de reemplazar la válvula aórtica enferma en más del 99% de los casos. El infrecuente caso de angina persistente en pacientes sin EC no puede explicarse con nuestros datos y podría explicarse por la presencia de enfermedad microvascular. Curiosamente, la integridad de la revascularización previa a la intervención no fue considerablemente distinta entre los pacientes con angina persistente y sin ella. No obstante, en el grupo con angina persistente, menos del 50% de los pacientes con una intervención coronaria como parte del estudio diagnóstico previo al TAVI estaban completamente revascularizados. Por lo tanto, la tasa relativamente alta de revascularización incompleta, junto con el considerable porcentaje de pacientes con angina persistente que necesitan ICP 1 año después del TAVI, indica que la angina persistente es sobre todo consecuencia de una EC residual que queda oculta o progresa rápidamente y denota la importancia potencial de la revascularización completa en pacientes con angina previa al TAVI. La hipótesis de que en algunos pacientes la EC progresa rápidamente tras el TAVI también puede deducirse de otra publicación, que muestra que en alrededor del 10% de los pacientes apareció un síndrome coronario agudo tras el TAVI (seguimiento medio, 25 meses), mientras que no hubo diferencias en la integridad de la revascularización previa al TAVI entre los pacientes con y sin síndrome coronario agudo después<sup>36</sup>. Curiosamente, Stefanini et al.<sup>37</sup> comunicaron recientemente una incidencia de solo el 0,9% de ICP no planificadas después del TAVI, y la mayoría de las ICP en los primeros 2 años tras el TAVI se debían a un síndrome coronario agudo. Según la hipótesis ya mencionada, el hallazgo angiográfico más común fueron las lesiones *de novo* secundarias a la progresión de la EC. Curiosamente, la angina persistente tras el TAVI no solo motivó que se repitieran la coronariografía y la ICP, sino que también predijo mayores mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular 1 año después del TAVI. Este hallazgo debe validarse en grupos de estudio mayores. No obstante, parece que son aconsejables la evaluación sistemática de los síntomas de angina durante el seguimiento y un seguimiento más estrecho de los pacientes con angina persistente después del TAVI.

### Limitaciones del estudio

Nuestro estudio comunica los resultados de un único centro especializado con amplia experiencia en el tratamiento de cardiopatías valvulares. Por lo tanto, no se puede descartar un sesgo específico del centro. Además, este es un análisis retrospectivo de datos prospectivos. Las vías de acceso alternativas, como el abordaje transcarotídeo del TAVI, son frecuentes en nuestro centro. El elevado porcentaje de vías de acceso no transfemoral puede haber tenido repercusiones en nuestros resultados y se debe considerarlo una posible limitación. La fragilidad y otras afecciones geriátricas relevantes no se incluyeron en nuestro análisis. Del mismo modo, nuestro análisis no incluyó el tratamiento médico después del TAVI. En particular, se espera que el tratamiento antianginoso contribuya al alivio de los síntomas y podría tener una influencia considerable en la angina persistente tras el TAVI. Por último, en nuestro centro, la decisión de revascularizar antes del TAVI resulta de una valoración crítica del equipo cardiovascular y no responde a una selección predeterminada.

## CONCLUSIONES

Se halló angina en el 29% de los candidatos a TAVI y no se encontró que fuera un signo de valvulopatía más avanzada o que tuviera repercusiones en los resultados clínicos después del TAVI. No obstante, la angina persistente después del TAVI se asoció con peores resultados, por lo cual debe considerarse una señal de advertencia.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Junto con la disnea y el síncope, se sabe que la angina es uno de los síntomas principales en pacientes con EA grave.
- La angina en la EA se explica por una desproporción entre la necesidad miocárdica de oxígeno y el suministro de oxígeno, ya sea debido a la propia EA o por una EC importante coexistente.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- No se encontró que la angina basal en pacientes con EA grave se asociara con una valvulopatía más avanzada. La angina no tuvo repercusión en los resultados clínicos después del TAVI.
- La angina persistente después del TAVI se asoció con peores resultados.
- Es aconsejable la evaluación sistemática de los síntomas de angina durante el seguimiento y una estrategia de seguimiento más estrecho para los pacientes con angina persistente después del TAVI.

## FINANCIACIÓN

L.S. Keller recibe una subvención de la KK Stiftung für Kardiologie und Kreislauf (Suiza). J. Nuche recibe una subvención de la Fundación Alfonso Martín Escudero (Madrid, España).

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

L.S. Keller, J. Nuche y J. Rodés-Cabau concibieron y diseñaron el estudio. L.S. Keller obtuvo los datos. L.S. Keller y J. Nuche participaron en la interpretación de datos. L.S. Keller escribió el primer borrador del artículo. J. Nuche realizó el análisis estadístico, con aportes de J. Rodés-Cabau. Todos los autores participaron en la interpretación de los datos y en la redacción y revisión crítica del artículo. Todos los autores aprobaron la versión final del artículo y aseguraron la exactitud e integridad del trabajo. Todos los autores tuvieron acceso a todos los datos del estudio y asumieron la responsabilidad final de la decisión de enviar el artículo para su publicación. J. Rodés-Cabau es responsable del contenido general del estudio como garante.

## CONFLICTO DE INTERESES

J. Rodés-Cabau ha recibido subvenciones institucionales de investigación y honorarios como conferenciante de Edwards Lifesciences, Medtronic y Boston Scientific, y es asesor de Edwards Lifesciences y Medtronic. El resto de los autores no tienen nada que declarar.

## AGRADECIMIENTOS

J. Rodés-Cabau ocupa la Cátedra de Investigación Fondation Famille Jacques Larivière para el Desarrollo de Intervenciones Estructurales de Enfermedades Cardíacas (Laval University, Quebec, Canadá).

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.04.001>.

## 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*. Sep 16 2006;368:1005–1011.
2. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61–67.
3. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:450–500.
4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43:561–632.
5. Solomonica A, Burger AJ, Aronson D. Hemodynamic determinants of dyspnea improvement in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:53–60.
6. Huber D, Grimm J, Koch R, Kraysenbuehl HP. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. *Circulation*. 1981;64:126–134.
7. Pepe M, Larosa C, Rosa I, et al. Degenerative Severe Aortic Stenosis and Concomitant Coronary Artery Disease: What Is Changing in the Era of the “Transcatheter Revolution”? *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22:17.
8. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609–1620.
9. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321–1331.
10. Bonow RO, Braunwald E. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders ed; 2005.
11. Gonçalves AA, Cardão FL, Soares MG, et al. Predictive value of angina to detect coronary artery disease in patients with severe aortic stenosis aged 50 years or older. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:701–704.
12. Rapp AH, Hillis LD, Lange RA, Cigarroa JE. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2001;87:1216–1217A7.
13. Exadactylos N, Sugrue DD, Oakley CM. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis. *Br Heart J*. 1984;51:121–124.
14. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1438–1454.
15. Silaruks S, Clark D, Thinkhamrop B, Sia B, Buxton B, Tonkin A. Angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Heart Lung Circ*. 2001;10:14–23.
16. Sabbah M, Engström T, De Backer O, Søndergaard L, Lønborg J. Coronary Assessment and Revascularization Before Transcatheter Aortic Valve Implantation: An Update on Current Knowledge. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:654892.
17. Case BC, Yerasi C, Forrestal BJ, et al. Utility of Routine Invasive Coronary Angiography Prior to Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;26:1–5.
18. Berndt TB, Hancock EW, Shumway NE, Harrison DC. Aortic valve replacement with and without coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 1974;50:967–971.
19. Bonchek LI, Anderson RP, Rösch J. Should coronary arteriography be performed routinely before valve replacement? *Am J Cardiol*. 1973;31:462–466.
20. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–2619.
21. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Surgeons J Nucl Cardiol*. 10 2017;24:1759–1792.
22. Vandeplas A, Willems JL, Piessens J, De Geest H. Frequency of angina pectoris and coronary artery disease in severe isolated valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;62:117–120.

23. Fallen EL, Elliott WC, Gorlin R. Mechanisms of angina in aortic stenosis. *Circulation*. 1967;36:480–488.
24. Harris CN, Kaplan MA, Parker DP, Dunne EF, Cowell HS, Ellestad MH. Aortic stenosis, angina, and coronary artery disease. *Interrelations Br Heart J*. 1975;37:656–661.
25. Basta LL, Raines D, Najjar S, Kioschos JM. Clinical, haemodynamic, and coronary angiographic correlates of angina pectoris in patients with severe aortic valve disease. *Br Heart J*. 1975;37:150–157.
26. Mandal AB, Gray IR. Significance of angina pectoris in aortic valve stenosis. *Br Heart J Aug*. 1976;38:811–815.
27. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation*. 1997;95:892–898.
28. Junquera L, Kalavrouziotis D, Dumont E, Rodés-Cabau J, Mohammadi S. Paradigm shifts in alternative access for transcatheter aortic valve replacement: An update. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;165:1359–1370.
29. Beach JM, Mihaljevic T, Svensson LG, et al. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:837–848.
30. Likosky DS, Sorensen MJ, Dacey LJ, et al. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. *Circulation*. 2009;120(11 Suppl):S127–S133.
31. Sankaramangalam K, Banerjee K, Kandregula K, et al. Impact of Coronary Artery Disease on 30-Day and 1-Year Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006092.
32. D'Ascenzo F, Conrotto F, Giordana F, et al. Mid-term prognostic value of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of adjusted observational results. *Int J Cardiol*. 2013;168:2528–2532.
33. Altibi AM, Ghanem F, Hammad F, et al. Clinical Outcomes of Revascularization with Percutaneous Coronary Intervention Prior to Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Comprehensive Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47:101339.
34. Patterson T, Clayton T, Dodd M, et al. ACTIVATION (Percutaneous Coronary Intervention prior to transcatheter aortic valve implantation): A Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:1965–141974.
35. Prabhakar M, Liu S, Bagai A, Yanagawa B, Verma S, Cheema AN. Assessment and management of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35:540–547.
36. Vilalta V, Asmarats L, Ferreira-Neto AN, et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Impact of Acute Coronary Syndrome Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:2523–2533.
37. Stefanini GG, Cerrato E, Pivato CA, et al. Unplanned Percutaneous Coronary Revascularization After TAVR: A Multicenter International Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:198–207.