

Guías de Práctica Clínica

Guía ESC/EACTS 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de las valvulopatías

Desarrollada por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) sobre el diagnóstico y tratamiento de las valvulopatías

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Alec Vahanian* (coordinador de la ESC) (Francia), Friedhelm Beyersdorf* (coordinador de la EACTS) (Alemania), Fabien Praz (coordinador del Grupo de Trabajo de la ESC) (Suiza), Milan Milojevic (coordinador del Grupo de Trabajo de la EACTS) (Serbia), Stephan Baldus (Alemania), Johann Bauersachs (Alemania), Davide Capodanno (Italia), Lenard Conradi (Alemania), Michele De Bonis (Italia), Ruggero De Paulis (Italia), Victoria Delgado (Países Bajos), Nick Freemantle (Reino Unido), Martine Gilard (Francia), Kristina H. Haugaa (Noruega), Anders Jeppsson (Suecia), Peter Jüni (Canadá), Luc Pierard (Bélgica), Bernard D. Prendergast (Reino Unido), J. Rafael Sádaba (España), Christophe Tribouilloy (Francia), Wojtek Wojakowski (Polonia) e y Grupo de Documentos Científicos de la ESC/EACTS

Revisores del documento: Franz-Josef Neumann (coordinador de revisión de la ESC) (Alemania), Patrick Myers (coordinador de revisión de la EACTS) (Suiza), Magdy Abdelhamid (Egipto), Stephan Achenbach (Alemania), Riccardo Asteggiano (Italia), Fabio Barili (Italia), Michael A. Borger (Alemania), Thierry Carrel (Suiza), Jean-Philippe Collet (Francia), Dan Foldager (Dinamarca), Gilbert Habib (Francia), Christian Hassager (Dinamarca), Alar Irs (Estonia), Bernard Lung (Francia), Marjan Jahangiri (Reino Unido), Hugo A. Katus (Alemania), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Steffen Massberg (Alemania), Christian E. Mueller (Suiza), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Philippe Pibarot (Canadá), Amina Rakisheva (Kazajstán), Marco Roffi (Suiza), Andrea Rubboli (Italia), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Matthias Siepe (Alemania), Marta Sitges (España), Lars Sondergaard (Dinamarca), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Guiseppe Tarantini (Italia) y Jose Luis Zamorano (España)

Versión en español: documento traducido por María García-Cameselle. Traducción revisada por Javier Bermejo, coordinador del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología para esta guía, y Pablo Avanzas, coordinador del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología para esta guía y editor asociado de Revista Española de Cardiología.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.013>

* Autores para correspondencia: UFR Medecine, Université de Paris, site Bichat, 16 rue Huchard, 75018 París, Francia; y LVTS INSERM U1148, GH Bichat, 46 rue Henri Huchard, 75018 París, Francia.

Correo electrónico: alec.vahanian@gmail.com (A. Vahanian).

Department of Cardiovascular Surgery, University Heart Center, University Hospital Freiburg, Alemania; y Medical Faculty of the Albert-Ludwigs-University, Hugstetterstr. 55, D-79106 Friburgo, Alemania.

Correo electrónico: friedhelm.beyersdorf@uniklinik-freiburg.de (F. Beyersdorf).

◇ Representantes de la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS).

La filiación de los autores y los miembros del Grupo de Trabajo se recoge en el anexo.

La lista de miembros del Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica y los revisores de las sociedades nacionales se recoge en el anexo.

La lista de miembros del Consejo de la EACTS se recoge en el [anexo](#).

Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: *Association for Acute Cardiovascular Care* (ACVC), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI), *European Heart Rhythm Association* (EHRA) y *Heart Failure Association* (HFA).

Consejos: *Council on Valvular Heart Disease*.

Grupos de Trabajo: Cirugía Cardiovascular, Trombosis.

Foro de pacientes

El contenido de esta guía de práctica clínica (GPC) de la ESC/EACTS se ha publicado exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC y la EACTS. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para tales permisos (journals.permissions@oup.com).

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC/EACTS y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC y la EACTS no son responsables en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC/EACTS y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, la GPC de la ESC/EACTS no exime al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

Este documento se ha publicado con permiso de *European Heart Journal* y *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*.

© The European Society of Cardiology and European Association for Cardio-Thoracic Surgery 2021. Reservados todos los derechos. Ambos documentos son idénticos a excepción de diferencias menores relativas al estilo y la ortografía para mantener el estilo de ambas publicaciones. Puede emplearse cualquiera de las dos referencias a la hora de citar este artículo. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com.

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos que participaron en el desarrollo de esta guía se recogen en un informe publicado simultáneamente en el documento de material adicional. Este informe también está disponible en la página web de la ESC (www.escardio.org/guidelines). El anexo de material adicional, solo disponible online y en inglés, incluye información básica y discusiones detalladas sobre los datos que sirven de base a esta guía y está disponible en la página web de *European Heart Journal*.

Palabras clave:

Guía de práctica clínica • Valvulopatías • Cirugía cardiaca valvular • Intervención percutánea valvular • Insuficiencia aórtica • Estenosis aórtica • Insuficiencia mitral • Estenosis mitral • Insuficiencia tricuspídea • Estenosis tricuspídea • Válvulas cardiacas protésicas

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.023>

0300-8932/© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de la Sociedad Española de Cardiología.

TABLA DE CONTENIDOS

1.	Preámbulo	e4	7.2.1.	Evaluación	e33
2.	Introducción	e5	7.2.2.	Indicaciones para la intervención	e34
2.1.	¿Por qué es necesaria una nueva guía sobre valvulopatías?	e5	8.	Insuficiencia tricuspídea	e35
2.2.	Metodología	e10	8.1.	Evaluación	e35
2.3.	Contenido de esta nueva edición	e10	8.2.	Indicaciones para la intervención	e35
2.4.	Nuevo formato de la guía	e10	8.3.	Tratamiento médico	e37
2.5.	Cómo usar esta guía	e10	9.	Estenosis tricuspídea	e37
3.	Aspectos generales	e11	9.1.	Evaluación	e37
3.1.	Concepto de equipo cardiológico multidisciplinar (<i>heart team</i>) y centros especializados en valvulopatías	e11	9.2.	Indicaciones para la intervención	e37
3.2.	Evaluación de pacientes	e11	9.3.	Tratamiento médico	e37
3.2.1.	Evaluación clínica	e11	10.	Valvulopatías combinadas y múltiples	e37
3.2.2.	Ecocardiografía	e12	11.	Válvulas protésicas	e38
3.2.3.	Otras pruebas no invasivas	e13	11.1.	Elección de la válvula protésica	e38
3.2.4.	Pruebas invasivas	e13	11.2.	Evaluación basal y seguimiento	e39
3.2.5.	Evaluación de comorbilidades	e13	11.3.	Tratamiento antitrombótico	e39
3.3.	Estratificación del riesgo	e13	11.3.1.	Prótesis mecánica	e39
3.3.1.	Escalas de riesgo	e13	11.3.2.	Prótesis biológica	e40
3.3.2.	Otros factores	e14	11.3.3.	Reparación valvular	e42
3.4.	Aspectos relacionados con el paciente	e14	11.4.	Tratamiento de la disfunción de válvulas protésicas y complicaciones	e42
3.5.	Recursos locales	e14	11.4.1.	Deterioro estructural de la válvula	e42
3.6.	Tratamiento de enfermedades asociadas	e14	11.4.2.	Disfunción no estructural de la válvula	e43
3.6.1.	Enfermedad coronaria	e14	11.4.3.	Endocarditis	e43
3.6.2.	Fibrilación auricular	e15	11.4.4.	Trombosis	e43
3.7.	Profilaxis de la endocarditis	e15	11.4.5.	Insuficiencia cardíaca	e45
3.8.	Profilaxis de la fiebre reumática	e15	12.	Tratamiento durante la cirugía no cardíaca	e45
4.	Insuficiencia aórtica	e16	12.1.	Evaluación preoperatoria	e45
4.1.	Evaluación	e16	12.2.	Lesiones valvulares específicas	e46
4.1.1.	Ecocardiografía	e16	12.2.1.	Estenosis aórtica	e46
4.1.2.	Tomografía computarizada y resonancia magnética cardíaca	e16	12.2.2.	Estenosis mitral	e46
4.2.	Indicaciones para la intervención	e16	12.2.3.	Insuficiencia aórtica y mitral	e46
4.3.	Tratamiento médico	e18	12.3.	Monitorización perioperatoria	e47
4.4.	Pruebas seriadas	e18	13.	Tratamiento durante la gestación	e47
4.5.	Grupos especiales de pacientes	e19	13.1.	Tratamiento antes del embarazo	e47
5.	Estenosis aórtica	e19	13.2.	Tratamiento durante del embarazo	e47
5.1.	Evaluación	e19	13.2.1.	Pacientes con valvulopatía nativa	e47
5.1.1.	Ecocardiografía	e19	13.2.2.	Prótesis mecánicas	e47
5.1.2.	Índices diagnósticos y pronósticos adicionales	e19	14.	Mensajes clave	e47
5.1.3.	Proceso diagnóstico antes del implante percutáneo de válvula aórtica	e21	15.	Lagunas en la evidencia	e48
5.2.	Indicaciones para la intervención (RQVA o TAVI)	e22	16.	Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no	e50
5.2.1.	Estenosis aórtica sintomática	e22	17.	Material adicional	e52
5.2.2.	Estenosis aórtica asintomática	e23	18.	Filiación de los autores y miembros del Grupo de Trabajo	e52
5.2.3.	Tipo de intervención	e23	19.	Anexo	e53
5.3.	Tratamiento médico	e25	Bibliografía	e53	
5.4.	Pruebas seriadas	e25			
5.5.	Grupos especiales de pacientes	e25			
6.	Insuficiencia mitral	e26			
6.1.	Insuficiencia mitral primaria	e26			
6.1.1.	Evaluación	e26			
6.1.2.	Indicaciones de intervención	e26			
6.1.3.	Tratamiento médico	e28			
6.1.4.	Pruebas seriadas	e28			
6.1.5.	Grupos especiales de pacientes	e29			
6.2.	Insuficiencia mitral secundaria	e29			
6.2.1.	Evaluación	e29			
6.2.2.	Tratamiento médico	e29			
6.2.3.	Indicaciones para la intervención	e29			
7.	Estenosis mitral	e32			
7.1.	Estenosis mitral reumática	e32			
7.1.1.	Evaluación	e32			
7.1.2.	Indicaciones para la intervención	e32			
7.1.3.	Tratamiento médico	e33			
7.1.4.	Pruebas seriadas	e33			
7.1.5.	Grupos especiales de pacientes	e33			
7.2.	Estenosis mitral degenerativa con calcificación anular	e33			

RECOMENDACIONES

Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad coronaria en pacientes con valvulopatía	e14
Recomendaciones sobre el tratamiento de la fibrilación auricular para pacientes con enfermedad de válvula nativa	e15
Recomendaciones sobre las indicaciones para cirugía en (A) la insuficiencia aórtica grave y (B) el aneurisma en la raíz aórtica o el aneurisma en la aorta ascendente tubular (cualquiera sea la gravedad de la insuficiencia aórtica)	e18
Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la estenosis aórtica sintomática (A) y asintomática (B) y modalidades recomendadas de intervención (C)	e24
Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la insuficiencia mitral primaria grave	e27
Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención de válvula mitral en la insuficiencia mitral secundaria, crónica y grave	e31
Recomendaciones sobre las indicaciones para la comisurotomía mitral percutánea y la cirugía de válvula mitral en la estenosis mitral clínicamente relevante (moderada o grave; área valvular $\leq 1,5 \text{ cm}^2$)	e33
Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la valvulopatía tricuspídea	e38
Recomendaciones sobre la selección de válvulas protésicas	e38

Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico perioperatorio y posoperatorio en el implante de válvula protésica o la reparación valvular	e41
Recomendaciones sobre el tratamiento de la disfunción de válvulas protésicas.	e45

TABLAS

Tabla 1. Clases de recomendación	e4
Tabla 2. Niveles de evidencia	e5
Tabla 3. Qué hay de nuevo en esta edición	e6
Tabla 4. Requisitos recomendados para un centro especializado en valvulopatías	e11
Tabla 5. Criterios ecocardiográficos para la definición de insuficiencia aórtica grave	e16
Tabla 6. Factores clínicos, anatómicos y de procedimiento que influyen en la elección de la modalidad de tratamiento para el paciente individual	e21
Tabla 7. Criterios para definir la insuficiencia mitral grave basados en ecocardiografía bidimensional.	e27
Tabla 8. Contraindicaciones para la comisurotomía mitral percutánea en la estenosis mitral reumática.	e32
Tabla 9. Criterios ecocardiográficos para establecer la gravedad de la insuficiencia tricuspídea	e35
Tabla 10. INR objetivo con prótesis valvular mecánica.	e40

FIGURAS

Figura 1. Ilustración central: evaluación para la intervención centrada en el paciente	e12
Figura 2. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia aórtica	e17
Figura 3. Evaluación integral de la estenosis aórtica con pruebas de imagen	e20
Figura 4. Tratamiento de los pacientes con estenosis aórtica grave	e22
Figura 5. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia mitral primaria, crónica y grave	e28
Figura 6. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria, crónica y grave	e30
Figura 7. Tratamiento de la estenosis mitral reumática clínicamente relevante ($AVM \leq 1,5 \text{ cm}^2$)	e34
Figura 8. Tratamiento de la insuficiencia tricuspídea	e36
Figura 9. Tratamiento antitrombótico para las válvulas protésicas	e43
Figura 10. Tratamiento de la trombosis obstructiva y no obstructiva de válvula mecánica en el corazón izquierdo.	e44
Figura 11. Tratamiento durante la cirugía no cardíaca de los pacientes con estenosis aórtica grave	e46

ABREVIATURAS

AAS	ácido acetilsalicílico
ACO	anticoagulación oral
AI	aurícula izquierda
AORE	área del orificio regurgitante efectivo
ARA-II	antagonistas del receptor de la angiotensina II
ARC-HBR	<i>Academic Research Consortium – High Bleeding Risk</i>
AVA	área valvular aórtica
AVK	antagonista de la vitamina K
AVM	área valvular mitral
BNP	péptido natriurético cerebral
CABG	cirugía de revascularización coronaria
CMP	comisurotomía mitral percutánea
DAVI	dispositivo de asistencia ventricular izquierda
DTDVI	diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
DTSVI	diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
EC	enfermedad coronaria
ECG	electrocardiograma
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ETE	ecocardiografía transesofágica
ETT	ecocardiografía transtorácica
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
FA	fibrilación auricular
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GPC	guías de práctica clínica
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HNF	heparina no fraccionada
i.v.	intravenoso
IC95%	intervalo de confianza del 95%
ICP	intervención coronaria percutánea
IECA	inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina
IMC	índice de masa corporal
INR	cociente internacional normalizado
IVT	integral velocidad tiempo
NACO	nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA	presión arterial
PAPS	presión arterial pulmonar sistólica
PET	tomografía por emisión de positrones
RMC	resonancia magnética cardíaca
RQVA	reemplazo quirúrgico de válvula aórtica
SCA	síndrome coronario agudo
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TAPD	tratamiento antiagregante plaquetario doble
TAPSE	desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo
TAVI	implante percutáneo de válvula aórtica
TC	tomografía computarizada
TRC	terapia de resincronización cardíaca
TSVI	tracto de salida del ventrículo izquierdo
VD	ventrículo derecho
VI	ventrículo izquierdo
$V_{\text{máx}}$	velocidad transvalvular máxima
2D	bidimensional
3D	tridimensional

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) reúnen y evalúan la evidencia disponible con objeto de ayudar a los profesionales sanitarios a seleccionar la mejor estrategia de manejo para cada paciente con una determinada enfermedad. Las GPC y sus recomendaciones deben facilitar la toma de decisiones de los profesionales de la salud en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto debe ser tomada por su médico responsable de acuerdo con el propio paciente y, si fuera necesario, con su representante legal.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y su grupos asociados como la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS), además de otras sociedades y organizaciones científicas, han publicado un gran número de GPC. Debido a su impacto en la práctica clínica, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la sección de guías de la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Las GPC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Además de la publicación de las GPC, la ESC lleva a cabo el *EURObservational Research Programme* sobre registros internacionales de enfermedades e intervenciones cardiovasculares que son esenciales para evaluar los procesos diagnósticos y terapéuticos, el consumo de recursos y la adherencia a las recomendaciones de las guías. El objetivo de estos registros es comprender mejor la práctica clínica en Europa y en el mundo en base a los datos recogidos en la práctica clínica cotidiana.

Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC y EACTS, incluyendo representantes de los grupos de subespecialidades, en representación de los profesionales dedicados a los cuidados de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el manejo de una

entidad determinada según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC. Se llevó a cabo una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, además de la relación entre el riesgo y el beneficio. El nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de cada uno de ellos fue valorado de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las [tablas 1 y 2](#).

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones se revisaron según las normas de la ESC y están disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>); y se han recogido en un informe y publicado en documentación suplementaria al mismo tiempo que la guía.

Este proceso asegura la transparencia y previene de sesgos potenciales durante el desarrollo y revisión de la guía. Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y EACTS y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas ediciones. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. Las directrices de la ESC se someten a una amplia revisión por parte del GPC y expertos externos. Tras las revisiones apropiadas, las guías son firmadas por todos los expertos miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de GPC de la ESC para su publicación en *European Heart Journal* y *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. La guía se desarrolló tras la evaluación exhaustiva de los datos científicos, el conocimiento médico y la evidencia disponible en el momento de su elaboración.

La tarea de elaboración de GPC incluye también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones, incluidas ediciones de bolsillo, diapositivas, resúmenes en tarjetas para no especialistas, folletos con mensajes

Tabla 1
Clases de recomendación.

	Definición	Expresión propuesta	
Clases de recomendación	Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
	Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
	Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
	Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
	Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2
Niveles de evidencia.

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

©ESC/EACTS 2021

clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en las páginas *web* de la ESC y la EACTS y de las publicaciones *EHJ* y *EJCTS*. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, adoptar, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC/EACTS en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ¿Por qué es necesaria una nueva guía sobre valvulopatías?

Desde la edición anterior de la guía sobre el diagnóstico y tratamiento de las valvulopatías publicada en 2017, se dispone de nueva evidencia, especialmente en los siguientes campos:

- Epidemiología: la incidencia de la etiología degenerativa ha aumentado en los países industrializados, mientras que, desafortunadamente, la cardiopatía reumática sigue siendo muy frecuente en muchas partes del mundo^{1–3}.
- Se han analizado en nuevos estudios nacionales y europeos las prácticas actuales en intervenciones y tratamientos farmacológicos.
- La evaluación no invasiva mediante ecocardiografía tridimensional (3D), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética cardíaca (RMC) y biomarcadores tiene un papel cada vez más importante.
- Nuevas definiciones sobre el grado de insuficiencia mitral secundaria basadas en los resultados de estudios sobre intervenciones.
- Nueva evidencia sobre tratamientos antitrombóticos que llevan a nuevas recomendaciones para los pacientes con implantes quirúrgicos o percutáneos de bioprótesis durante el perioperatorio o a largo plazo. Se reforzó la recomendación de prescribir anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K (NACO) para los pacientes con enfermedad de válvula nativa, excepto en caso de estenosis mitral significativa, y para aquellos con bioprótesis.
- Estratificación del riesgo para el momento adecuado de la intervención. Esto se aplica a *a)* la evaluación de la progresión de la enfermedad en pacientes asintomáticos basada en estudios longitudinales recientes, mayormente sobre estenosis aórtica, y *b)* intervenciones en pacientes con alto riesgo, a los que se debe evitar los procedimientos innecesarios. En este aspecto, se destaca la relevancia de la fragilidad.
- Resultados e indicación de intervención:
 - Elección del modo de intervención: la evidencia actual refuerza la importancia del equipo cardiológico, o *heart team*, que debe integrar las características clínicas, anatómicas y de procedimiento más allá de las escalas convencionales, y de la elección de tratamiento del paciente informado.
 - Cirugía: la experiencia acumulada y la seguridad de los procedimientos han llevado a la ampliación de las indicaciones hacia intervenciones más tempranas en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica o insuficiencia aórtica o mitral y destacan la preferencia por la reparación valvular cuando se espera que esta sea duradera. Se pone un énfasis especial en la necesidad de una evaluación más completa y cirugía temprana en la insuficiencia tricuspídea.
 - Técnicas percutáneas: *a)* en cuanto al implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI), los resultados de nuevos estudios aleatorizados que lo compararon frente a la cirugía en pacientes con bajo riesgo tras un seguimiento de 2 años indican que es necesario aclarar para qué tipo de pacientes se debe considerar un modo de intervención u otro; *b)* las reparaciones percutáneas de «borde con borde» están aumentando y su comparación frente al tratamiento médico óptimo ha llevado a actualizar su recomendación; *c)* el gran número de estudios sobre el implante percutáneo de «válvula en válvula» tras el fracaso de bioprótesis quirúrgicas sirven de base para actualizar su indicación, y *d)* por último, los prometedores resultados preliminares de intervenciones percutáneas de válvula tricúspide indican el papel potencial de este tratamiento para pacientes inoperables, aunque son necesarios más estudios para confirmar esta observación.

Tabla 3

Qué hay de nuevo en esta edición.

Nueva o revisada	Recomendaciones en la edición de 2017	Clase	Recomendaciones en la edición de 2021	Clase
Sección 3. Tratamiento de la fibrilación auricular para pacientes con enfermedad de válvula nativa				
Revisada	Puede considerarse la escisión quirúrgica o el grapado externo de la orejuela de la AI en pacientes sometidos a cirugía valvular	IIb	Debe considerarse la oclusión de la orejuela de la AI para reducir el riesgo tromboembólico de los pacientes con FA y $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ sometidos a cirugía valvular	IIa
Revisada	Se debe considerar los NACO como alternativa a los AVK para pacientes con estenosis aórtica, insuficiencia aórtica o insuficiencia mitral que presentan FA	IIa	Para la prevención del ictus de los pacientes con FA e indicación de anticoagulación oral, son preferibles los NACO como alternativa a los AVK para los pacientes con estenosis o insuficiencia aórtica o mitral	I
Sección 4. Recomendaciones sobre la indicación de cirugía en la insuficiencia aórtica grave				
Revisada	La cirugía está indicada para pacientes asintomáticos con FEVI en reposo $\leq 50\%$	I	La cirugía está recomendada para pacientes asintomáticos con DTSVI > 50 mm o > 25 mm ² de ASC (en pacientes de tamaño pequeño) o FEVI en reposo $\leq 50\%$	I
	Debe considerarse la cirugía para pacientes asintomáticos con FEVI en reposo $> 50\%$ y dilatación del VI grave: DTDVI > 70 mm o DTSVI > 50 mm (o DTSVI > 25 mm/m ² de ASC en pacientes de tamaño pequeño)	IIa		
Nueva			Puede considerarse la cirugía para pacientes asintomáticos con DTSVI > 20 mm/m ² de ASC (sobre todo pacientes de tamaño pequeño) o FEVI en reposo $\leq 55\%$, si la cirugía presenta un riesgo bajo	IIb
Revisada	El equipo cardiológico debe valorar los casos de pacientes seleccionados para los que la reparación de válvula aórtica puede ser una alternativa viable al reemplazo valvular	I	Puede considerarse la reparación de válvula aórtica en centros con experiencia para pacientes seleccionados si se espera que los resultados sean duraderos	IIb
Sección 4. Recomendaciones sobre las indicaciones de cirugía para la enfermedad de la raíz aórtica o aneurisma en aorta ascendente tubular (cualquiera sea la gravedad de la insuficiencia aórtica)				
Revisada	Se recomienda la reparación de válvula aórtica mediante la técnica de reimplante o remodelado con anuloplastia aórtica para pacientes jóvenes con dilatación de la raíz aórtica y válvula aórtica tricúspide siempre que cirujanos con experiencia realicen la intervención	I	El reemplazo de la raíz aórtica con conservación de la válvula está recomendado para pacientes jóvenes con dilatación de la raíz aórtica siempre que la intervención se realice en un centro con experiencia y se esperen resultados duraderos	I
Sección 5. Recomendaciones sobre las indicaciones de intervención en la estenosis aórtica sintomática y asintomática				
<i>Estenosis aórtica sintomática</i>				
Revisada	La intervención está indicada para pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave de gradiente alto (gradiente medio ≥ 40 mmHg o velocidad pico $\geq 4,0$ m/s)	I	La intervención está recomendada para pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave de gradiente alto (gradiente medio ≥ 40 mmHg, velocidad pico $\geq 4,0$ m/s y área valvular $\leq 1,0$ cm ² o $\leq 0,6$ cm ² /m ²)	I
<i>Pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave</i>				
Nueva			Debe considerarse la intervención para pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y disfunción sistólica del VI (FEVI $< 55\%$) sin otra causa	IIa
Revisada	Debe considerarse el RQVA para pacientes asintomáticos con fracción de eyección normal y ninguno de los resultados de la prueba de esfuerzo mencionados antes siempre que el riesgo quirúrgico sea bajo y esté presente uno de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis aórtica muy grave definida por un $V_{m\acute{a}x} > 5,5$ m/s • Calcificación valvular grave y una tasa de progresión de $V_{m\acute{a}x} \geq 0,3$ m/s/año • Valores de BNP significativamente elevados (más de 3 veces el valor normal corregido por edad y sexo), confirmados en mediciones repetidas y que no se explican por otra causa • Hipertensión pulmonar grave (presión arterial pulmonar sistólica en reposo > 60 mmHg confirmada de manera invasiva) que no se explica por otra causa 	IIa	Debe considerarse la intervención para pacientes asintomáticos con FEVI $> 55\%$ y prueba de esfuerzo normal siempre que el riesgo del procedimiento sea bajo y esté presente uno de los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis aórtica muy grave (gradiente medio ≥ 60 mmHg o $V_{m\acute{a}x} \geq 5$ m/s) • Calcificación valvular grave (determinada preferiblemente mediante TC) y una tasa de progresión de $V_{m\acute{a}x} \geq 0,3$ m/s/año • Valores de BNP significativamente elevados (más de 3 veces el valor normal corregido por edad y sexo), confirmados en mediciones repetidas y que no se explican por otra causa 	IIa

Tabla 3 (Continuación)

Qué hay de nuevo en esta edición.

Sección 5. Modo recomendado de intervención para pacientes con estenosis aórtica				
Revisada	La elección de la intervención debe basarse en una minuciosa evaluación individual de la viabilidad técnica y de los riesgos y beneficios de cada modalidad de intervención. Además, hay que considerar la experiencia del centro y los datos de los resultados de cada intervención específica	I	La elección entre intervención quirúrgica y percutánea debe tomarla el equipo cardiológico con base en la evaluación minuciosa de factores clínicos, anatómicos y del procedimiento, teniendo en cuenta, además, los riesgos y beneficios de cada estrategia terapéutica para el paciente individual. La recomendación del equipo cardiológico debe discutirse con el paciente para que pueda tomar una decisión informada sobre el tratamiento	I
Revisada	Se recomienda el RQVA para pacientes con riesgo quirúrgico bajo (STS o EuroSCORE II < 4% o EuroSCORE I logístico < 10% y sin otros factores de riesgo que no se incluyan en estas escalas, como la fragilidad, la aorta de porcelana y las secuelas de la radiación torácica)	I	El RQVA está recomendado para pacientes más jóvenes con riesgo quirúrgico bajo (< 75 años y STS-PROM/ EuroSCORE II < 4%) o para pacientes que son operables y no son candidatos a TAVI transfemoral	I
Revisada	Se recomienda el TAVI para pacientes que no son candidatos a RQVA según la valoración del equipo cardiológico	I	El TAVI está recomendado para pacientes mayores (≥ 75 años) o con riesgo alto (STS-PROM/EuroSCORE II > 8%) o que no son candidatos para cirugía	I
Revisada	Para los pacientes con riesgo quirúrgico aumentado (STS o EuroSCORE II $\geq 4\%$ o EuroSCORE I logístico $\geq 10\%$ u otros factores de riesgo que no se incluyan en estas escalas, como la fragilidad, la aorta de porcelana y las secuelas de la radiación torácica), la decisión entre RQVA y TAVI debe tomarse en el equipo cardiológico teniendo en cuenta las características individuales del paciente; se favorece el TAVI para los pacientes ancianos con acceso femoral viable	I	El RQVA o TAVI están recomendadas para el resto de los pacientes según las características clínicas, anatómicas y del procedimiento	I
Nueva			Puede considerarse el TAVI no transfemoral para pacientes no aptos para el RQVA y con acceso transfemoral inviable	Ib
Sección 6. Indicaciones de intervención en la insuficiencia mitral primaria grave				
Revisada	La cirugía está indicada para pacientes asintomáticos con disfunción del VI (DTSVI ≥ 45 mm o FEVI $\leq 60\%$)	I	La cirugía está indicada para pacientes asintomáticos con disfunción del VI (DTSVI ≥ 40 mm o FEVI $\leq 60\%$)	I
Revisada	Debe considerarse la cirugía para pacientes asintomáticos con función del VI conservada (DTSVI < 45 mm y FEVI > 60%) y fibrilación auricular secundaria a insuficiencia mitral o hipertensión pulmonar (presión pulmonar sistólica en reposo > 50 mmHg)	Ia	Debe considerarse la cirugía para pacientes asintomáticos con función del VI conservada (DTSVI < 40 mm y FEVI > 60%) y fibrilación auricular secundaria a insuficiencia mitral o hipertensión pulmonar (presión pulmonar sistólica en reposo > 50 mmHg)	Ia
Revisada	Debe considerarse la cirugía para pacientes asintomáticos con FEVI conservada (> 60%) y DTSVI de 40-44 mm cuando sea probable una reparación duradera, el riesgo quirúrgico sea bajo, la reparación se lleve a cabo en un centro especializado en valvulopatías y haya al menos 1 de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> • Rotura de cuerdas tendinosas o • Dilatación de la AI significativa (índice de volumen ≥ 60 ml/m² del ASC) en ritmo sinusal 	Ia	Debe considerarse la reparación quirúrgica de válvula mitral para pacientes asintomáticos con riesgo bajo, FEVI > 60%, DTSVI < 40 mm y dilatación de la AI significativa (índice de volumen ≥ 60 ml/m ² o diámetro ≥ 55 mm) siempre que la reparación se lleve a cabo en un centro especializado en valvulopatías y sea probable una reparación duradera	Ia
Sección 6. Indicaciones de intervención valvular mitral en la insuficiencia mitral secundaria crónica grave				
Nueva			La intervención o cirugía valvular están recomendadas solo para pacientes con insuficiencia mitral secundaria que siguen sintomáticos pese al tratamiento recomendado en las GPC (incluida la TRC, si está indicada) y la decisión debe tomarla un equipo cardiológico colaborativo y estructurado	I
<i>Pacientes con enfermedad coronaria u otra cardiopatía concomitante que requiera tratamiento</i>				
Nueva			Para pacientes sintomáticos a los que el equipo cardiológico no considera candidatos a cirugía por sus características individuales, debe considerarse la ICP (o TAVI), posiblemente seguida de reparación percutánea «borde con borde» (en caso de que persista la insuficiencia mitral secundaria grave)	Ia
Revisada	La cirugía está indicada para pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave y FEVI > 30% sometidos a CABG	I	La cirugía está recomendada para pacientes que van a someterse a CABG u otro procedimiento de cirugía cardiaca	I

Tabla 3 (Continuación)

Qué hay de nuevo en esta edición.

Pacientes sin enfermedad coronaria u otra cardiopatía concomitante que requiera tratamiento				
Revisada	Cuando la revascularización no esté indicada y el riesgo quirúrgico no sea bajo, puede considerarse el procedimiento percutáneo «borde con borde» para pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave y FEVI > 30% que siguen sintomáticos a pesar del TMO (incluida la TRC si está indicada) y tienen una morfología valvular adecuada según los resultados ecocardiográficos, evitando los procedimientos inútiles	IIb	Debe considerarse el procedimiento percutáneo «borde con borde» para pacientes sintomáticos que no son candidatos a cirugía y cumplen los criterios que indican una probabilidad alta de adecuada respuesta al tratamiento	IIa
Revisada	Para los pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave y FEVI < 30% que sigan sintomáticos a pesar del TMO (incluida la TRC si está indicada) y no tengan opción de revascularización, el equipo cardiológico puede considerar la indicación de un procedimiento «borde con borde» o cirugía valvular después de evaluar la necesidad de un dispositivo de asistencia ventricular o trasplante cardiaco según las características individuales del paciente	IIb	Para pacientes sintomáticos con riesgo alto que no son candidatos a cirugía ni cumplen los criterios que predicen una respuesta adecuada a la reparación «borde con borde», el equipo cardiológico puede considerar en casos seleccionados este u otro procedimiento valvular percutáneo siempre que sean viables y tras evaluar minuciosamente la necesidad de un dispositivo de asistencia ventricular o trasplante cardiaco	IIb
Sección 8. Indicaciones de intervención en la insuficiencia tricuspídea primaria				
Revisada	Debe considerarse la cirugía para pacientes asintomáticos o con síntomas leves de insuficiencia tricuspídea primaria grave aislada y dilatación progresiva o deterioro de la función del VD	IIa	Debe considerarse la cirugía para pacientes asintomáticos o con síntomas leves de insuficiencia tricuspídea primaria grave aislada y dilatación del VD que son candidatos a cirugía	IIa
Sección 8. Indicaciones de intervención en la insuficiencia tricuspídea secundaria				
Revisada	Después de la cirugía de válvula izquierda y en ausencia de disfunción valvular izquierda recurrente, debe considerarse la cirugía para pacientes con insuficiencia tricuspídea grave que están sintomáticos o tienen dilatación/disfunción progresiva del VD o disfunción del VI y enfermedad vascular pulmonar/ hipertensión pulmonar graves	IIa	Debe considerarse la cirugía para pacientes con insuficiencia tricuspídea secundaria grave (con o sin cirugía previa de válvula izquierda) que están sintomáticos y tienen dilatación del VD, en ausencia de disfunción grave del VD o el VI y enfermedad vascular pulmonar/hipertensión pulmonar graves	IIa
Nueva			Debe considerarse el tratamiento percutáneo en un centro especializado en valvulopatías pacientes inoperables con insuficiencia tricuspídea secundaria grave	IIb
Sección 11. Recomendaciones sobre la selección de válvulas protésicas				
Nueva			Puede considerarse el implante de bioprótesis para pacientes que toman NACO indefinidamente, debido al alto riesgo de tromboembolia	IIb
Revisada	Debe considerarse el implante de una bioprótesis para los pacientes con una esperanza de vida más corta que la durabilidad estimada de la bioprótesis	IIa	Se recomienda una bioprótesis cuando una anticoagulación de buena calidad sea improbable (por problemas de adherencia, falta de disponibilidad), esté contraindicada debido a un riesgo hemorrágico alto (hemorragia mayor previa, comorbilidades, negación del paciente, problemas de adherencia, estilo de vida, ocupación) y cuando la esperanza de vida sea más corta que la durabilidad estimada de la bioprótesis	I
Sección 11. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico perioperatorio y posoperatorio tras reemplazo o reparación valvular				
Tratamiento antitrombótico en el periodo perioperatorio				
Nueva			Cuando sea necesario interrumpir la ACO, se recomienda el tratamiento puente para los pacientes con cualquiera de las siguientes indicaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Prótesis mecánica • FA con estenosis mitral significativa • FA con CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 las mujeres o ≥ 2 los varones • Complicación trombotica aguda en las últimas 4 semanas • Riesgo tromboembólico agudo alto 	I
Nueva			Se recomienda suspender el tratamiento con AVK antes de la cirugía electiva con un objetivo de INR < 1,5	I
Nueva			Para pacientes sometidos a cirugía, se recomienda mantener durante el periodo perioperatorio el tratamiento con ácido acetilsalicílico, si está indicado	I

Tabla 3 (Continuación)

Qué hay de nuevo en esta edición.

Nueva			Para pacientes sometidos a cirugía valvular que tienen una indicación de tratamiento puente posoperatorio, se recomienda administrar dosis terapéuticas de HNF o HBPM a las 12-24 horas de la cirugía	I
Nueva			Para pacientes con prótesis mecánica, se recomienda iniciar el tratamiento con AVK el primer día del posoperatorio	I
Nueva			Para pacientes con TAPD tras una ICP reciente (último mes) que requieren cirugía valvular, y en ausencia de una indicación de ACO, se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ en el posoperatorio cuando no haya riesgo de sangrado	I
Nueva			Para pacientes con TAPD tras una ICP reciente (último mes) que requieren cirugía valvular, y en ausencia de una indicación de ACO, puede considerarse el tratamiento puente a la inhibición del P2Y ₁₂ con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o cangrelor	Iib
<i>Pacientes con una indicación concomitante de tratamiento antiagregante plaquetario</i>				
Revisada	Para pacientes tratados con ICP, debe considerarse el tratamiento doble con AVK y clopidogrel (75 mg/día) como alternativa al tratamiento antiagregante plaquetario triple durante 1 mes para los pacientes cuyo riesgo hemorrágico sea superior al isquémico	Iia	Después de una ICP o SCA sin complicaciones en pacientes que requieren ACO indefinidamente, está recomendado suspender pronto (≤ 1 semana) el ácido acetilsalicílico y continuar el tratamiento doble con ACO y un inhibidor del P2Y ₁₂ (preferiblemente clopidogrel) durante 6 meses (o hasta 12 meses en los SCA), siempre que el riesgo de trombosis del <i>stent</i> sea bajo o si el riesgo hemorrágico prevalece sobre el de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> que se utilice	I
Nueva			Está recomendado suspender a los 12 meses el tratamiento antiagregante plaquetario de los pacientes con ACO	I
Nueva			Para pacientes tratados con un AVK (p. ej., aquellos con válvula mecánica), debe considerarse la administración de clopidogrel solo durante 12 meses en casos seleccionados (p. ej., con una puntuación HAS-BLED ≥ 3 o que cumplen los criterios ARC-HBR y tienen un riesgo bajo de trombosis del <i>stent</i>)	Iia
Nueva			Para pacientes que requieren ácido acetilsalicílico o clopidogrel además de un AVK, se debe considerar y regular cuidadosamente la intensidad de la dosis de AVK con un INR en la parte inferior del intervalo recomendado y un tiempo en rango terapéutico $> 65-70\%$	Iia
Nueva			Después de una ICP o SCA sin complicaciones en pacientes que requieren ACO y tratamiento antiagregante plaquetario, debe considerarse el tratamiento triple con ácido acetilsalicílico, clopidogrel y un ACO durante más de 1 semana siempre que el riesgo de trombosis del <i>stent</i> prevalezca sobre el hemorrágico, con una duración total ≤ 1 mes decidida según la evaluación de estos riesgos y especificada claramente antes del alta	Iia
<i>Reemplazo valvular quirúrgico</i>				
Nueva			Los NACO son preferibles a los AVK a los 3 meses del implante quirúrgico de válvula biológica en pacientes con FA	Iia
Nueva			Para pacientes sin indicación basal de ACO, debe considerarse la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-100 mg/día) o ACO con un AVK durante los primeros 3 meses tras el implante quirúrgico de una válvula aórtica biológica	Iia
Nueva			Puede considerarse la administración de un NACO, en lugar de un AVK, durante los 3 meses siguientes al implante quirúrgico de válvula biológica en posición mitral para pacientes con FA	Iib

Tabla 3 (Continuación)

Qué hay de nuevo en esta edición.

Implante percutáneo de válvula aórtica				
Nueva			Se recomienda ACO indefinidamente para pacientes con TAVI que tienen otras indicaciones de ACO	I
Revisada	Puede considerarse el tratamiento antiagregante simple tras un TAVI en caso de riesgo hemorrágico alto	IIB	Se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario simple indefinidamente tras un TAVI para pacientes sin indicación basal de ACO	I
Nueva			No se recomienda administrar sistemáticamente ACO tras un TAVI a los pacientes sin indicación basal de ACO	III
Sección 11. Recomendaciones sobre el tratamiento de la disfunción de válvula protésica				
Hemolisis y fuga paravalvular				
Nueva			Debe considerarse la decisión de cierre percutáneo o quirúrgico de fugas paravalvulares clínicamente significativas teniendo en cuenta el estado de riesgo del paciente, la morfología de la fuga y la experiencia del centro	Ia
Trombosis de válvulas bioprotésicas				
Nueva			Debe considerarse la anticoagulación para pacientes con engrosamiento y movilidad reducida de las valvas que producen gradientes elevados, al menos hasta su resolución	Ia
Fracaso de válvulas bioprotésicas				
Nueva			Puede considerarse el implante percutáneo de «válvula en válvula» en posición mitral y tricuspídea para pacientes con riesgo alto de reintervención quirúrgica seleccionados	IIB

©ESC/EACTS 2021

ACO: anticoagulación oral; ACS: área de la superficie corporal; AI: aurícula izquierda; ARC-HBR: *Academic Research Consortium-high bleeding risk*; ASC: área de superficie corporal; AVK: antagonista de la vitamina K; BNP péptido natriurético cerebral; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DTDVI: diámetro telediastólico ventricular izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del VI; EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: cociente internacional normalizado; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; SCA: síndrome coronario agudo; STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons-predicted risk of mortality*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TC: tomografía computarizada; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: terapia de resincronización cardiaca; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; $V_{m\acute{a}x}$: velocidad pico transvalvular.

La evidencia descrita anteriormente hace necesario revisar las recomendaciones.

2.2. Metodología

Para la preparación de esta nueva edición de la guía 2021, se ha creado por primera vez un grupo de metodología cuya función es colaborar con el Grupo de Trabajo en la recolección e interpretación de la evidencia en la que se sustentan las recomendaciones específicas. El grupo se constituyó con dos delegados de la *European Society of Cardiology* (ESC) y dos delegados de la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) que también formaban parte del Grupo de Trabajo. Aunque la actividad principal del grupo se centró en el capítulo sobre estenosis aórtica e insuficiencia mitral secundaria, no se limitó únicamente a estos dos campos. El grupo de metodología estuvo a disposición del Grupo de Trabajo cuando este lo requiriese para resolver cuestiones metodológicas específicas.

2.3. Contenido de esta nueva edición

Cuando se toman decisiones terapéuticas sobre valvulopatías es necesario, en primer lugar, hacer un diagnóstico preciso, valorar el momento más adecuado de la intervención y evaluar el riesgo, para posteriormente elegir el tipo de intervención más apropiada. Esta guía se centra en las valvulopatías adquiridas, está orientada a su tratamiento y no aborda la endocarditis⁴, las valvulopatías congénitas⁵ (incluida la valvulopatía pulmonar) ni las recomen-

daciones sobre deporte y ejercicio para los pacientes con enfermedad cardiovascular⁶, ya que estos temas se tratan en guías específicas publicadas por la ESC.

2.4. Nuevo formato de la guía

Esta nueva edición de la guía se ha adaptado con el propósito de facilitar su uso en la práctica clínica y responder a las necesidades de los lectores presentando recomendaciones claras y condensadas. Al final del documento se resumen los puntos clave y en la sección sobre lagunas en la evidencia se proponen temas para futuras investigaciones. El texto de la guía está coordinado con el capítulo sobre valvulopatías incluido en el *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* (ISBN: 9780198784906). La guía y el libro son complementarios. La información de base y las discusiones detalladas sobre los datos que sustentan las recomendaciones se encuentran en los correspondientes capítulos del libro.

2.5. Cómo usar esta guía

El comité destaca que el tratamiento más adecuado para pacientes individuales que viven en una comunidad determinada dependen, en última instancia, de múltiples factores. Entre ellos se incluye la disponibilidad de equipos diagnósticos, la experiencia de cardiólogos y cirujanos, especialmente en el campo de la reparación valvular y las intervenciones percutáneas, y, particularmente, las preferencias de los pacientes bien informados. Por otra parte, debido a la escasez de datos basados en la evidencia en

el campo de las valvulopatías, la mayoría de las recomendaciones se derivan en gran medida de la opinión consensuada de expertos. Por lo tanto, en algunas circunstancias clínicas se considera apropiado desviarse de la guía.

3. ASPECTOS GENERALES

En esta sección se definen y discuten conceptos comunes a todos los tipos de valvulopatías, como el equipo cardiológico y los centros especializados, los pasos más importantes para la evaluación de los pacientes que presentan valvulopatías y las cardiopatías asociadas más frecuentes.

3.1. Concepto de equipo cardiológico multidisciplinar (*heart team*) y centros especializados en valvulopatías

Como centros de excelencia, el objetivo fundamental de los centros especializados en el tratamiento de las valvulopatías es ofrecer una atención de máxima calidad centrada en el paciente. Los requisitos más importantes de un centro especializado en valvulopatías se presentan en la [tabla 4](#).

Para lograrlo es necesario un alto volumen de procedimientos combinado con entrenamiento especializado, formación continuada y enfoque clínico. Los centros especializados en valvulopatías deben promover la derivación oportuna de los pacientes para una evaluación integral antes de que se produzca un daño irreversible.

Las decisiones sobre el tratamiento y las intervenciones debe tomarlas un equipo cardiológico especializado en valvulopatías, activo y colaborativo, compuesto por cardiólogos clínicos e intervencionistas, cirujanos cardiacos, especialistas en imagen con experiencia en imagen intervencionista^{7,8}, anestesiistas cardiovasculares y otros especialistas si fuera necesario (p. ej., especialistas en insuficiencia cardiaca o electrofisiólogos). El personal de enfermería con experiencia y dedicación a la atención de pacientes con valvulopatías constituye un componente

importante del equipo cardiológico. El enfoque del equipo cardiológico es particularmente recomendable para el tratamiento de los pacientes asintomáticos con riesgo alto y en los casos de incertidumbre o falta de evidencia firme.

Las consultas especializadas en valvulopatías son también un componente importante de los centros especializados, cuyo objetivo es proporcionar una organización estandarizada de la atención basada en las guías de práctica clínica. El acceso a las consultas especializadas mejora los resultados⁹.

Los médicos con experiencia en el tratamiento de valvulopatías y el personal de enfermería dedicado organizan las consultas ambulatorias y la derivación de los pacientes al equipo cardiológico, si fuera necesario. Debe promoverse la derivación temprana en caso de aparición o empeoramiento de los síntomas antes de la siguiente consulta programada^{10,11}.

Se debe disponer de experiencia en el tratamiento intervencionista y quirúrgico de la enfermedad coronaria, las vasculopatías y las complicaciones, además de todo el espectro de las intervenciones valvulares.

Las técnicas con una curva de aprendizaje pronunciada pueden llevarse a cabo con mejores resultados en hospitales con gran volumen de procedimientos y experiencia. La relación entre el volumen de casos y los resultados de la cirugía y las intervenciones percutáneas, aunque es compleja, no debe obviarse^{12–14}. No obstante, el número preciso de procedimientos por operador individual u hospital que se requiere para proporcionar una atención de alta calidad sigue siendo una cuestión controvertida debido a las diferencias entre los países con ingresos altos y medios¹⁵. Los programas de alto volumen de TAVI se asocian con menos mortalidad a los 30 días, particularmente en los hospitales con un volumen alto de reemplazo quirúrgico de válvula aórtica (RQVA)^{16,17}. Son muy escasos los datos disponibles sobre la reparación percutánea de válvula mitral^{14,18} e, incluso más, los procedimientos percutáneos de válvula tricúspide.

Como la calidad de la atención no se relaciona exclusivamente con el volumen de intervenciones, es esencial la evaluación interna de la calidad mediante el registro sistemático de los datos de los procedimientos y los resultados de los pacientes en cada centro especializado en valvulopatías, además de la participación en registros nacionales y de la ESC/EACTS.

Un centro especializado en valvulopatías debe tener programas de entrenamiento estructurados, y posiblemente combinados, para intervencionistas, cirujanos cardiacos y especialistas en imagen (<https://ebcts.org/syllabus/>)^{13,19,20}. Para minimizar los efectos de la curva de aprendizaje, la enseñanza de nuevas técnicas deben llevarla a cabo tutores competentes.

Por último, los centros especializados en valvulopatías deben contribuir a optimizar los cuidados médicos de los pacientes con valvulopatías, proporcionar los correspondientes servicios comunitarios y promover redes de atención que incluyan otros departamentos médicos, cardiólogos de referencia y médicos de atención primaria.

3.2. Evaluación de pacientes

El objetivo de la evaluación de los pacientes con valvulopatías es diagnosticar, cuantificar y determinar el mecanismo de la valvulopatía, así como sus consecuencias.

3.2.1. Evaluación clínica

La evaluación minuciosa de la historia clínica del paciente, su estado sintomático así como la exploración física, particularmente la auscultación²¹, y la búsqueda de signos de insuficiencia cardiaca, son cruciales. Además, la evaluación de las comorbilidades y del

Tabla 4

Requisitos recomendados para un centro especializado en valvulopatías.

Requisitos
<p>Centro que lleva a cabo intervenciones valvulares con servicios de cardiología y cirugía cardiaca y en servicio ininterrumpido</p> <p><i>Equipo cardiológico:</i> cardiólogo clínico, cardiólogo intervencionista, cirujano cardiaco, especialista en imagen intervencionista, anestesiista cardiovascular</p> <p><i>Otros especialistas si fuera necesario:</i> especialista en insuficiencia cardiaca, electrofisiólogo, geriatra y otros (cuidados intensivos, cirugía vascular, enfermedades infecciosas, neurología). El personal de enfermería especializado es un componente importante del equipo cardiológico</p> <p>El equipo cardiológico debe reunirse con frecuencia y trabajar siguiendo procedimientos operativos estandarizados y acuerdos de gobernanza establecidos por el centro</p> <p>Es recomendable disponer de una sala de cateterismos híbrida</p> <p>Debe disponerse del espectro completo de procedimientos valvulares quirúrgicos y percutáneos</p> <p>Gran volumen de procedimientos en el hospital y de cada operador</p>
<p>Imagen multimodal, incluidas ecocardiografía, TC, RMC y medicina nuclear, además de experiencia en guiar procedimientos quirúrgicos e intervencionistas</p>
<p>Consulta especializada en valvulopatías para el tratamiento y el seguimiento ambulatorios</p>
<p>Revisión de datos: evaluación continua de los resultados con control de la calidad y auditorías internas y externas</p> <p>Programas formativos destinados a especialistas en atención primaria, operadores, especialistas en imagen diagnóstica e intervencionista y cardiólogos de referencia</p>

RMC: resonancia magnética cardiaca; TC: tomografía computarizada cardiaca.

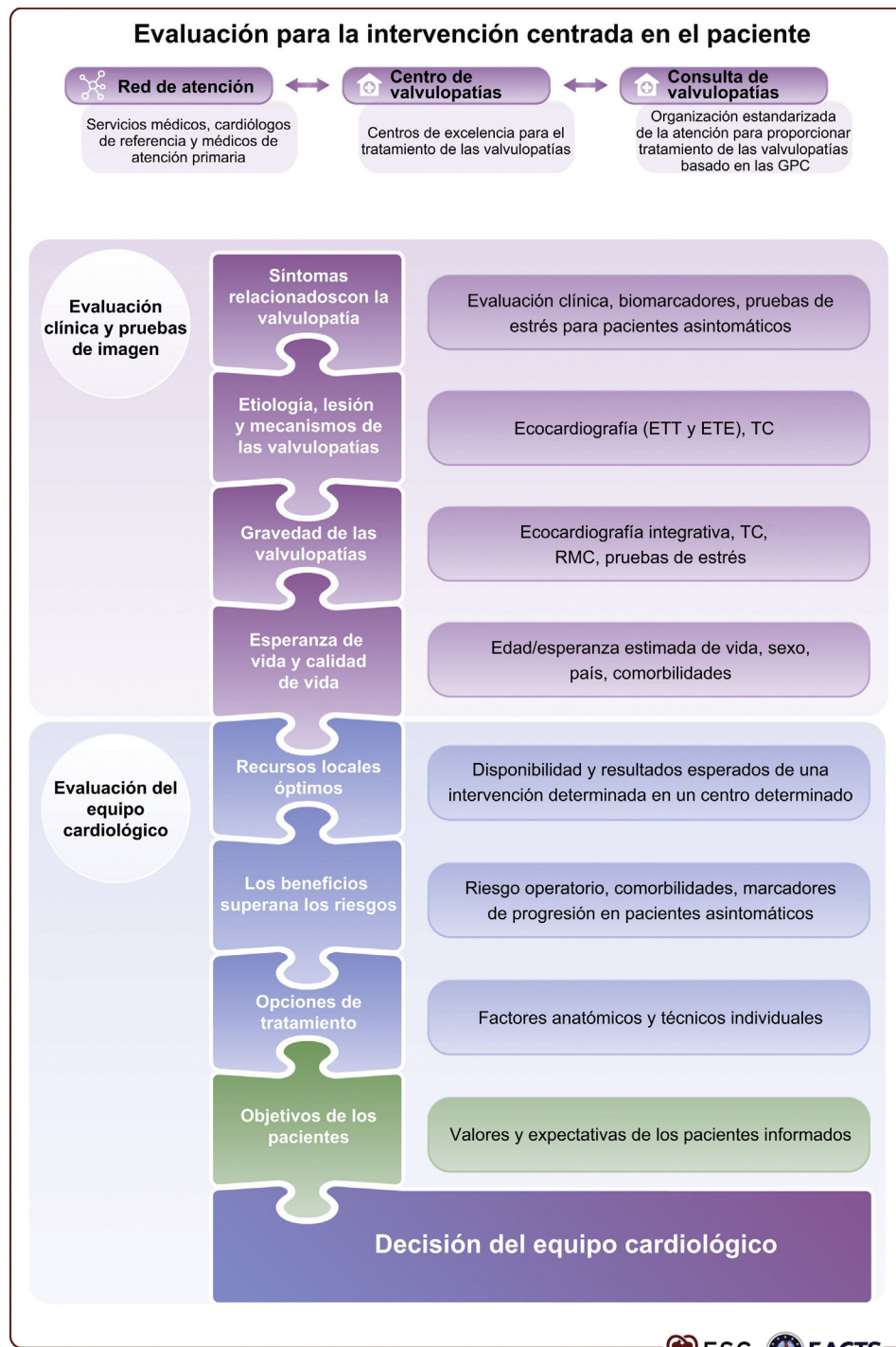


Figura 1. Ilustración central: evaluación para la intervención centrada en el paciente. ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; GPC: guías de práctica clínica; RMC: resonancia magnética cardíaca; TC: tomografía cardíaca computarizada.

estado general requieren una atención especial. Las preguntas fundamentales que se debe formular cuando se valora a un paciente para una intervención valvular se resumen en la [figura 1](#) (ilustración central).

3.2.2. Ecocardiografía

Después de la evaluación clínica, la ecocardiografía es la técnica principal para confirmar el diagnóstico de valvulopatía y evaluar

etiología, mecanismos, función, gravedad y pronóstico. El estudio ecocardiográfico lo deben hacer e interpretar especialistas en imagen cardíaca adecuadamente entrenados^{22,23}.

Los criterios ecocardiográficos para definir la gravedad de la estenosis y la insuficiencia valvular se tratan en documentos específicos^{24,25} y se resumen en las secciones correspondientes de esta guía. La ecocardiografía es también una técnica fundamental para evaluar la viabilidad de una intervención específica.

Los indicadores de dilatación y función del ventrículo izquierdo (VI) son factores pronósticos importantes. Los resultados de

estudios recientes indican que el *strain* longitudinal global tiene un valor pronóstico mayor que la fracción de eyección del VI (FEVI), aunque los valores de corte no son uniformes^{26,27}. Debe considerarse la ecocardiografía transesofágica (ETE) cuando el examen transtorácico (ETT) no tenga una calidad óptima o cuando se sospeche trombosis, disfunción protésica o endocarditis. La ETE es útil cuando se requiere información detallada anatómica y funcional de una válvula para valorar la posibilidad de reparación. La ETE intraoperatoria, preferiblemente tridimensional, se emplea para guiar las intervenciones percutáneas de válvula mitral o tricúspide y para evaluar los resultados inmediatos de las intervenciones quirúrgicas. Las técnicas de imagen multimodal pueden ser necesarias en situaciones específicas para evaluar o guiar las intervenciones de TAVI o las intervenciones percutáneas de válvula mitral^{28,29}.

3.2.3. Otras pruebas no invasivas

3.2.3.1. Prueba de estrés. El objetivo principal de la prueba de esfuerzo es desenmascarar la aparición de síntomas objetivos en pacientes considerados asintomáticos y es particularmente útil para la estratificación del riesgo en la estenosis aórtica³⁰. La prueba de esfuerzo sirve también para determinar el grado de actividad física recomendado, incluida la participación en deportes. Hay que destacar que la prueba de estrés es segura y útil para los pacientes con enfermedad valvular asintomáticos, aunque la encuesta VHD II indica que rara vez se prescribe a pacientes asintomáticos¹.

La ecocardiografía de esfuerzo puede identificar el origen cardiaco de la disnea. Su impacto pronóstico se ha demostrado fundamentalmente en la estenosis aórtica y la insuficiencia mitral^{31,32}.

No se recomienda la prueba de estrés para detectar enfermedad coronaria asociada con valvulopatía grave debido a su bajo rendimiento diagnóstico y los riesgos potenciales para los pacientes con estenosis aórtica sintomáticos.

3.2.3.2. Resonancia magnética cardiaca. Para pacientes con resultados ecocardiográficos de calidad inadecuada o discrepantes, debe emplearse la RMC para evaluar la gravedad de las lesiones valvulares, sobre todo en caso de lesiones regurgitantes, y para evaluar los volúmenes ventriculares, la función sistólica, las anomalías de la aorta ascendente y la fibrosis miocárdica³³. La RMC es el método de referencia para la evaluación de los volúmenes y la función del ventrículo derecho (VD), de modo que es especialmente útil para evaluar las consecuencias de la insuficiencia tricuspídea³⁴. Además, la RMC tiene un valor adicional para evaluar la gravedad de la insuficiencia aórtica o mitral.

3.2.3.3. Tomografía computarizada. La TC puede contribuir a la evaluación de la gravedad de la valvulopatía, particularmente en la estenosis aórtica^{35,36}, y la posible asociación de enfermedad de la aorta torácica (dilatación, calcificación), así como a la evaluación del grado de calcificación del anillo mitral. Debe hacerse una TC cuando los datos ecocardiográficos indiquen una dilatación aórtica > 40 mm, para determinar el diámetro y evaluar la morfología y la configuración aórticas. La TC tiene un papel fundamental en la planificación de los procedimientos de TAVI y puede ser útil para evaluar la desproporción entre paciente y prótesis (*mismatch*)³⁷. Es también un requisito para la planificación de las intervenciones de válvula mitral o tricúspide³⁸. La tomografía por emisión de positrones (PET)/TC es útil para evaluar a los pacientes con sospecha de endocarditis de válvula protésica^{39,40}.

3.2.3.4. Fluoroscopia cinética. La fluoroscopia es particularmente útil para la evaluación de la cinética de los discos de una prótesis mecánica.

3.2.3.5. Biomarcadores. En caso de pacientes asintomáticos, la concentración sérica de péptido natriurético cerebral (BNP), corregida por edad y sexo, puede ayudar a decidir el momento más adecuado para la intervención⁴¹, especialmente si los valores aumentan durante el seguimiento. Se han probado otros biomarcadores que proporcionan evidencia de fibrosis, inflamación y remodelado ventricular adverso y podrían mejorar la toma de decisiones⁴².

3.2.3.6. Multimarcadores y clasificación por etapas. En pacientes con estenosis aórtica moderada o grave y FEVI > 50%, la estratificación según el daño producido por la estenosis aórtica en el VI, el VD, la aurícula izquierda, las válvulas mitral y tricúspide y la circulación pulmonar permitió predecir un exceso de mortalidad tras los procedimientos de TAVI y RQVA. Esta clasificación también podría ayudar a identificar a los pacientes que se beneficiarían de intervención^{43,44}.

3.2.4. Pruebas invasivas

3.2.4.1. Coronariografía. La coronariografía está indicada para evaluar la enfermedad coronaria (EC) cuando se planifica un procedimiento quirúrgico o intervencionista con el objetivo de determinar si está indicada la revascularización coronaria concomitante (véanse las recomendaciones sobre el tratamiento de la EC en pacientes con valvulopatías)^{45,46}. Alternativamente, debido a su elevado valor predictivo negativo, la TC puede servir para descartar EC en pacientes con riesgo de aterosclerosis bajo. La utilidad de la reserva fraccional de flujo y el cociente libre de ondas en los pacientes con valvulopatías no está bien establecida y se debe tener precaución al interpretar estas mediciones, especialmente en presencia de estenosis aórtica^{47,48}.

3.2.4.2. Cateterismo cardiaco. La medición de las presiones y el gasto cardiaco o la evaluación de la función ventricular y la insuficiencia valvular mediante ventriculografía o aortografía deben restringirse a situaciones en que las pruebas de imagen no invasivas no sean concluyentes o sean discordantes con los hallazgos clínicos. Cuando el único criterio para la indicación de cirugía sea la presión pulmonar elevada, se recomienda confirmar los datos ecocardiográficos mediante la determinación invasiva. El cateterismo de corazón derecho está indicado también para pacientes con insuficiencia tricuspídea grave, ya que la medición del gradiente mediante Doppler puede no ser posible o subestimar el grado de hipertensión pulmonar.

3.2.5. Evaluación de comorbilidades

La elección de pruebas específicas para evaluar las comorbilidades se decide con base en la evaluación clínica.

3.3. Estratificación del riesgo

La estratificación del riesgo se aplica a cualquier tipo de intervención y es necesaria para sopesar los riesgos de una intervención frente a la historia natural esperada y como base para decidir el tipo de intervención. La mayoría de la experiencia acumulada se refiere a cirugía y TAVI.

3.3.1. Escalas de riesgo

La escala de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS-PROM) para la predicción del riesgo de mortalidad (<http://riskcalc.sts.org/>)

stswebriskcalc/calculate) y el EuroSCORE II (<http://www.euroscore.org/calc.html>) permiten discriminar con precisión a los pacientes con riesgo quirúrgico alto o bajo y muestra una buena calibración para predecir el resultado posoperatorio de la cirugía valvular en la mayoría de los pacientes^{49,50}, aunque la estimación del riesgo puede ser menos precisa en los pacientes de riesgo alto⁵¹. La escala STS-PROM es dinámica y cambia a lo largo del tiempo. Hay que señalar que las escalas de riesgo no se han validado para la intervención aislada de la válvula tricúspide.

Cuando se emplean por separado, las escalas de riesgo quirúrgico tienen limitaciones importantes para aplicarlas en la práctica clínica a pacientes que se someten a una intervención percutánea debido a que no incluyen factores de riesgo relevantes, como la fragilidad, ni factores anatómicos que tienen un impacto en el procedimiento, ya sea quirúrgico o percutáneo, como la aorta de porcelana, la radiación torácica previa o la calcificación del anillo mitral.

Se han desarrollado nuevas escalas para estimar el riesgo de los pacientes sometidos a TAVI, que tienen una mayor precisión y capacidad de discriminación que las escalas de riesgo quirúrgico, pese a sus numerosas limitaciones^{52–54} (tabla 1 del material adicional).

La experiencia en la estratificación del riesgo es a día de hoy menor en otras intervenciones como las de la válvula mitral o tricúspide.

3.3.2. Otros factores

Se debe tener en cuenta otros factores relevantes:

- La fragilidad, definida como una disminución de la reserva fisiológica y la capacidad de mantener la homeostasis que conduce a una mayor vulnerabilidad ante factores de estrés y confiere más riesgo de morbimortalidad tras cirugía o TAVI⁵⁵. La evaluación de la fragilidad no debe basarse en un enfoque subjetivo, como una evaluación rápida y superficial, sino de la combinación de una serie de determinaciones objetivas^{55–59}. Actualmente se dispone de varios instrumentos para evaluar la fragilidad (tabla 2⁵⁹ y tabla 3 del material adicional)⁶⁰.
- La desnutrición⁶¹ y el deterioro cognitivo⁶² predicen un mal pronóstico.
- El fracaso de órganos vitales (tabla 4 del material adicional) y en particular la combinación de enfermedad pulmonar grave^{63,64}, dolor posoperatorio por esternotomía o toracotomía y un tiempo prolongado bajo anestesia de los pacientes sometidos a RQVA mediante esternotomía completa pueden contribuir a la aparición de complicaciones pulmonares. Existe una asociación positiva entre la disfunción renal y el aumento de la mortalidad después de la cirugía y las intervenciones valvulares percutáneas⁶⁵, especialmente cuando la tasa de filtrado glomerular (TFG) es < 30 ml/min. La enfermedad hepática es también un factor pronóstico importante⁶⁶.
- Aspectos anatómicos relacionados con el procedimiento, como la aorta de porcelana o la calcificación grave del anillo mitral⁶⁷ (véase la tabla 6 de la sección 5.1.3 de este documento y la figura 1 del material adicional).

Se debe evitar la futilidad en los pacientes situados en el extremo del espectro de riesgo. La futilidad terapéutica se ha definido como la falta de eficacia médica, particularmente cuando a juicio del médico sea poco probable que la terapia produzca el resultado clínico que se pretende, o como la falta de un aumento significativo en la supervivencia según los valores personales del paciente. Además de la supervivencia, la evaluación de la futilidad abarca otros aspectos, como la recuperación funcional. Debe

considerarse la futilidad de las intervenciones, particularmente en el caso de las intervenciones percutáneas⁶³.

La alta prevalencia de comorbilidades en los pacientes ancianos hace que la evaluación de la relación riesgo-beneficio de las intervenciones sea más compleja, por lo que el papel del equipo cardiológico es esencial para este grupo de población (tabla 5 del material adicional).

3.4. Aspectos relacionados con el paciente

Debe tenerse en cuenta la esperanza y la calidad de vida estimadas de los pacientes. El paciente y su familia deben ser debidamente informados y asesorados para tomar la decisión sobre la mejor opción de tratamiento¹³. Un enfoque centrado en el paciente debe integrar la medición de los resultados y la experiencia referidos por los pacientes y debe incluir estos parámetros en la información ofrecida a los pacientes^{68,69}.

Cuando el beneficio relacionado con el alivio de los síntomas está en consonancia con los objetivos del paciente, el tratamiento no se considera fútil; sin embargo, cuando no se espera la prolongación de la vida o el alivio de los síntomas, el tratamiento se considera innecesario⁷⁰.

3.5. Recursos locales

Aun cuando es deseable que los centros de valvulopatías tengan capacidad para llevar a cabo un amplio espectro de procedimientos, ya sea quirúrgicos o intervencionistas, la especialización y, por lo tanto, la experiencia en campos específicos, varían y hay que tenerlo en cuenta a la hora de tomar decisiones y orientar a los pacientes, sobre todo en casos específicos como la reparación quirúrgica compleja o las intervenciones percutáneas.

Además, la disponibilidad de las intervenciones percutáneas es heterogénea y depende en gran medida de desigualdades socioeconómicas en distintas partes del mundo^{15,71}. La correcta administración de los recursos económicos es una responsabilidad fundamental del equipo cardiológico.

3.6. Tratamiento de enfermedades asociadas

3.6.1. Enfermedad coronaria

Las recomendaciones sobre el tratamiento de la EC asociada con valvulopatías se encuentran a continuación y se tratan con más detalle en las secciones correspondientes de esta guía (secciones 5 y 6.2), así como en otras guías específicas^{45,46,72,73}.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad coronaria en pacientes con valvulopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Clase ^b
Diagnóstico de EC		
Se recomienda la coronariografía antes de la cirugía valvular para los pacientes con valvulopatías y uno de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de enfermedad cardiovascular • Sospecha de isquemia miocárdica^c • Disfunción sistólica del VI • Varones mayores de 40 años o mujeres posmenopáusicas • Uno o más factores de riesgo cardiovascular 	I	C
Se recomienda la coronariografía para la evaluación de la insuficiencia mitral secundaria grave	I	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad coronaria en pacientes con valvulopatía

Para los pacientes con valvulopatía grave y baja probabilidad de EC, debe considerarse la angio-TC como alternativa a la coronariografía antes de la cirugía valvular ^d	Ila	C
Indicaciones para la revascularización miocárdica		
Se recomienda la CABG para los pacientes con una indicación primaria de cirugía valvular aórtica, mitral o tricuspídea y estenosis coronaria $\geq 70\%$ del diámetro ^{e,f}	I	C
Debe considerarse la CABG para los pacientes con una indicación primaria de cirugía valvular aórtica, mitral o tricuspídea y estenosis coronaria $\geq 50-70\%$ del diámetro	Ila	C
Debe considerarse la ICP para los pacientes con una indicación primaria de TAVI y estenosis coronaria $> 70\%$ del diámetro en segmentos proximales	Ila	C
Debe considerarse la ICP para los pacientes con una indicación primaria de intervención percutánea mitral y estenosis coronaria $> 70\%$ del diámetro en segmentos proximales	Ila	C

©ESC/EACTS 2021

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TC: tomografía computarizada; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cDolor de pecho, resultados anormales en pruebas no invasivas.

^dLa angio-TC se puede emplear también para pacientes que requieren cirugía urgente por endocarditis infecciosa aguda con abscesos grandes que protruyen frente al ostium coronario.

^ePuede considerarse una estenosis $\geq 50\%$ del diámetro para las estenosis en el tronco común izquierdo.

^fUna RFF $\leq 0,8$ es un valor de corte útil que indica la necesidad de intervención de los pacientes con enfermedad mitral o tricuspídea, aunque no se ha validado en pacientes con estenosis aórtica.

Adaptada de Windecker et al.⁴⁵ y Neumann et al.⁷².

3.6.2. Fibrilación auricular

En guías específicas se detallan las recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular (FA), incluido el tratamiento anticoagulante⁷⁴. Los NACO están recomendados para los pacientes con estenosis o insuficiencia aórtica o insuficiencia mitral que se presentan con FA^{75–78}, basándose en el análisis de subgrupos de estudios aleatorizados que respaldan la prescripción de apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán. El uso de NACO no están recomendados para los pacientes con FA asociada con estenosis mitral clínicamente significativa o con prótesis mecánicas.

La ablación quirúrgica de la FA combinada con cirugía de válvula mitral es eficaz para reducir la incidencia de FA, pero no tiene impacto en la supervivencia ajustada a corto plazo. Se ha observado un aumento del implante de marcapasos tras la ablación quirúrgica (9,5% en el grupo con FA frente al 7,6% en el grupo sin ablación quirúrgica)⁷⁹. Se debe considerar la ablación concomitante de la FA para los pacientes que se someten a cirugía cardíaca, sopesando los beneficios de la ausencia de arritmias auriculares y los factores de riesgo de recurrencia, como la edad, la dilatación de la AI, la duración de la FA, la disfunción renal y otros factores de riesgo cardiovascular. Además, se debe considerar el cierre de la orejuela de la AI combinado con la cirugía valvular para pacientes con FA y una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 a efectos de reducir el riesgo tromboembólico^{80–82}. La técnica quirúrgica elegida debe garantizar el cierre completo de la orejuela de la AI. Para los pacientes con FA y factores de riesgo de ictus, se recomienda la

anticoagulación oral crónica aunque se haya llevado a cabo la ablación quirúrgica de la FA o el cierre quirúrgico de la orejuela.

En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones sobre el tratamiento de la FA en las valvulopatías nativas. Las recomendaciones para los pacientes con válvulas protésicas y sobre la combinación de tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario para los pacientes sometidos a ICP se tratan en la sección 11.3.2.2 y se resumen en la tabla de recomendaciones sobre el tratamiento perioperatorio y posoperatorio tras el reemplazo o la reparación valvular.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la fibrilación auricular para pacientes con enfermedad de válvula nativa

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Anticoagulación		
Para la prevención del ictus en pacientes con FA candidatos a ACO, se recomiendan los NACO en lugar de los AVK para los pacientes con estenosis aórtica o insuficiencia aórtica o mitral ^{75–78,83,84}	I	A
No se recomiendan los NACO para los pacientes con FA y estenosis mitral moderada o grave	III	C
Intervenciones quirúrgicas		
Se debe considerar la ablación concomitante de la FA para los pacientes que se someten a cirugía cardíaca, sopesando los beneficios de la ausencia de arritmias auriculares y los factores de riesgo de recurrencia (dilatación de la AI, duración de la FA, edad, disfunción renal y otros factores de riesgo cardiovascular) ^{79,85–90}	Ila	A
Debe considerarse el cierre de la orejuela de la AI para reducir el riesgo tromboembólico de los pacientes con FA y una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 sometidos a cirugía valvular ⁸²	Ila	B

©ESC/EACTS 2021

ACO: anticoagulación oral; AI: aurícula izquierda; AVK: antagonistas de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.7. Profilaxis de la endocarditis

Debe considerarse la profilaxis con antibióticos para procedimientos de alto riesgo en pacientes con válvulas protésicas, incluidas las válvulas percutáneas o la reparación con material protésico, y en pacientes con episodios previos de endocarditis infecciosa⁴. En esta población se aconseja prestar especial atención a la higiene dental y cutánea y tomar medidas asépticas estrictas durante cualquier procedimiento invasivo. Además, debe considerarse la profilaxis antibiótica para procedimientos dentales que impliquen la manipulación de la región gingival o periapical o de la mucosa oral⁴.

3.8. Profilaxis de la fiebre reumática

La prevención de la cardiopatía reumática debe orientarse preferiblemente a evitar el primer ataque de fiebre reumática aguda. El tratamiento antibiótico para la infección de garganta por estreptococos del grupo A es clave en la prevención primaria. Actualmente se investiga el cribado ecocardiográfico combinado con la profilaxis antibiótica secundaria en niños con evidencia de cardiopatía reumática latente para reducir su prevalencia en regiones endémicas⁹¹. Para pacientes con cardiopatía reumática establecida, se recomienda la profilaxis secundaria a largo plazo contra la fiebre reumática con bencilpenicilina benzatina 1,2 M UI

cada 3 o 4 semanas durante 10 años. Debe considerarse la profilaxis indefinida para los pacientes con riesgo alto, dependiendo de la gravedad de la valvulopatía y la exposición a estreptococos del grupo A^{92–95}.

4. INSUFICIENCIA AÓRTICA

La insuficiencia aórtica puede estar causada por una enfermedad primaria de las cúspides aórticas o por anomalías en la raíz aórtica o de la geometría de la aorta ascendente. La enfermedad degenerativa y la valvulopatía bicúspidea son las etiologías más frecuentes en países desarrollados, y constituyen la causa de aproximadamente dos tercios de casos en el *EURObservational Registry Programme Valvular Heart Disease II*¹. Otras causas incluyen la endocarditis infecciosa o la enfermedad reumática. La insuficiencia aórtica aguda grave suele estar causada por endocarditis infecciosa o menos frecuentemente por disección aórtica.

4.1. Evaluación

4.1.1. Ecocardiografía

La ecocardiografía es la prueba más importante para describir la anatomía valvular, cuantificar la insuficiencia aórtica, evaluar sus mecanismos, definir la morfología de la aorta y determinar la viabilidad de una intervención quirúrgica de conservación o reparación valvular^{96,97}. La identificación del mecanismo sigue el mismo principio que en la insuficiencia mitral: cúspides normales pero coaptación insuficiente debido a la dilatación de la raíz aórtica con chorro central (tipo 1), prolapso de cúspides con chorro excéntrico (tipo 2) o retracción con una calidad deficiente del tejido valvular y chorro central o excéntrico grande (tipo 3)⁹⁶. La cuantificación de la insuficiencia aórtica debe seguir un abordaje integral que tenga en cuenta parámetros cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos (tabla 5)^{24,98}. Nuevos parámetros obtenidos mediante ecocardiografía tridimensional o bidimensional, como la imagen de *strain* longitudinal global del VI, pueden ser útiles, especialmente en pacientes con FEVI en el límite, en los que permite ayudar a tomar decisiones sobre la cirugía⁹⁹. Las mediciones de la raíz aórtica y de la aorta ascendente en modo bidimensional deben tomarse en 4 niveles: anillo, senos de Valsalva, unión sinotubular y porción tubular de la aorta ascendente^{100,101}. Las mediciones se hacen en el plano paraesternal eje largo, de borde exterior a borde exterior, en telediástole, excepto para el anillo aórtico, que se mide en mitad de la sístole. Debido a sus consecuencias para la cirugía, es importante diferenciar 3 fenotipos de aorta ascendente: aneurisma de la raíz aórtica (senos de Valsalva > 45 mm), aneurisma de la aorta ascendente tubular (senos de Valsalva < 40–45 mm) e insuficiencia aórtica aislada (todos los diámetros aórticos < 40 mm). Se ha propuesto el cálculo de valores indexados teniendo en cuenta el tamaño corporal¹⁰², especialmente para pacientes de pequeña estatura. Se debe obtener información de la anatomía de las cúspides aórticas y de su reparabilidad mediante ETE preoperatoria cuando se considere la cirugía valvular de reparación o conservación de la raíz aórtica. La evaluación intraoperatoria del resultado quirúrgico mediante ETE es indispensable para pacientes sometidos a dicha cirugía.

4.1.2. Tomografía computarizada y resonancia magnética cardiacas

Debe emplearse la RMC para cuantificar la fracción regurgitante cuando las mediciones ecocardiográficas sean equívocas o discordantes con los hallazgos clínicos. Para pacientes con

Tabla 5

Criterios ecocardiográficos para la definición de insuficiencia aórtica grave.

Cualitativos	
Morfología valvular	Anormal/rotura/defecto de coaptación grande
Flujo del chorro regurgitante (Doppler color) ^a	Grande en chorros centrales, variable en chorros excéntricos
Señal de onda continua del chorro regurgitante	Densa
Otros	Flujo holodiastólico invertido en la aorta descendente (VTD > 20 cm/s)
Semicuantitativos	
Ancho de la vena contracta	> 6 mm
Tiempo de hemipresión ^b	< 200 ms
Cuantitativos	
AORE (mm ²)	≥ 30 mm ²
Volumen regurgitante (ml/l)	≥ 60 ml/latido
Dilatación de cámaras cardiacas	Dilatación del VI

AORE: área del orificio regurgitante efectivo; VI: ventrículo izquierdo; VTD: velocidad telediastólica.

^a A un límite de Nyquist de 50–60 cm/s.

^b El tiempo de hemipresión se acorta con el aumento de la presión diastólica del VI, el tratamiento vasodilatador y en pacientes con aorta dilatada distensible o alargada en la insuficiencia aórtica crónica.

Adaptada de Lancellotti et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:611–644. © 2013, con autorización de Oxford University Press en representación de la Sociedad Europea de Cardiología.

dilatación aórtica, se recomienda la TC para evaluar el diámetro máximo en 4 niveles, como en la ecocardiografía. La RMC puede servir en el seguimiento, pero la indicación de cirugía debe basarse preferiblemente en las mediciones de TC. Existen distintos métodos para la medición de la aorta. Para mejorar la reproducibilidad, se recomienda medir los diámetros mediante la técnica de borde inferior a borde inferior al final de la diástole en el plano estrictamente transversal, con reconstrucción doble oblicua perpendicular al eje del flujo sanguíneo del segmento correspondiente. El diámetro máximo de la raíz debe tomarse de seno a seno, en lugar de seno a comisura, ya que esta medida se correlaciona mejor con los diámetros máximos en el plano largo de borde exterior a borde exterior medidos por ecocardiografía^{103,104}.

4.2. Indicaciones para la intervención

La insuficiencia aórtica aguda puede requerir cirugía urgente. Sus causas principales son la endocarditis infecciosa y la disección aórtica, pero puede ocurrir también después de un traumatismo torácico o secundaria a complicaciones iatrogénicas de intervenciones percutáneas. Estas entidades se tratan en guías específicas^{4,101}. Las recomendaciones sobre la indicación de cirugía en la insuficiencia aórtica grave y la enfermedad de la raíz aórtica pueden estar relacionadas con los síntomas, el estado del VI o la dilatación de la aorta; (véase la tabla de recomendaciones sobre las indicaciones para cirugía en la insuficiencia aórtica grave y el aneurisma en la raíz aórtica o la aorta ascendente independientemente del grado de insuficiencia aórtica) y la figura 2.

Para los pacientes sintomáticos, la cirugía está recomendada independientemente de la FEVI, siempre que la insuficiencia aórtica sea grave y el riesgo quirúrgico no sea prohibitivo^{105–109}. La cirugía está recomendada para pacientes sintomáticos o asinto-

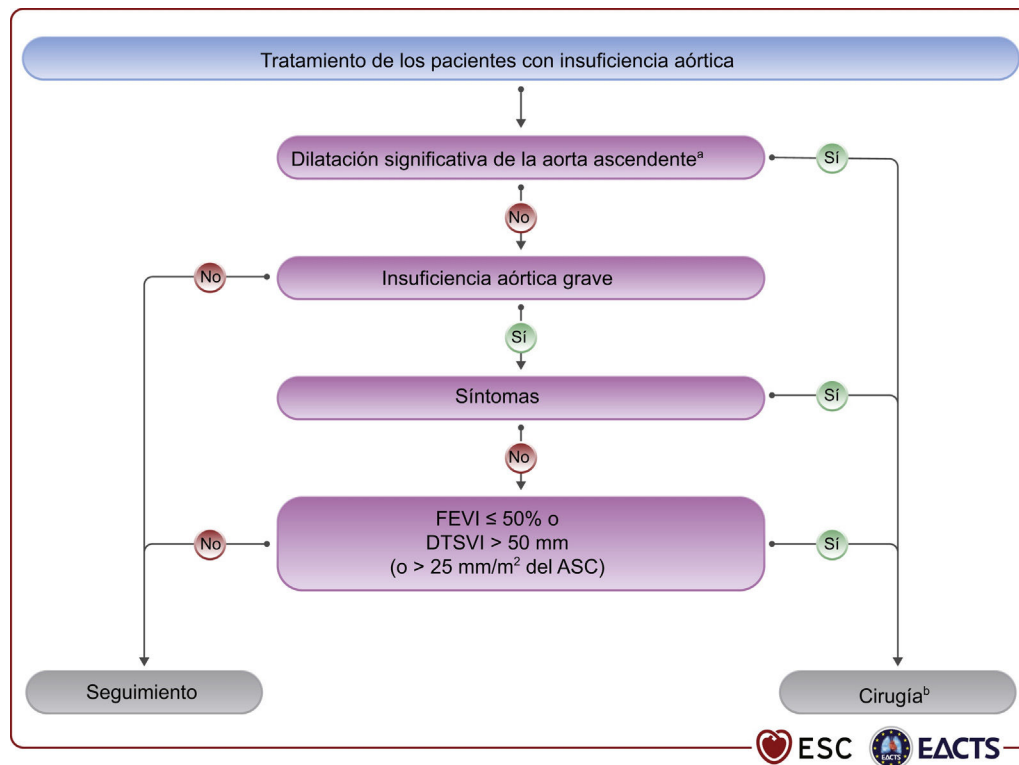


Figura 2. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia aórtica. ASC: área de superficie corporal; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

^aVéanse la definición en las recomendaciones sobre las indicaciones de cirugía en la insuficiencia aórtica grave y enfermedad de la raíz aórtica.

^bDebe considerarse también la cirugía si durante el seguimiento se observan cambios significativos de las dimensiones aórticas o del VI.

máticos con insuficiencia aórtica grave sometidos a CABG o cirugía de la aorta ascendente u otra válvula^{110,111}. En los pacientes asintomáticos con insuficiencia aórtica grave, la función del VI reducida (FEVI \leq 50%) o el diámetro telesistólico del VI [DTSVI] $>$ 50 mm se asocian con una evolución clínica desfavorable, por lo que se debe intentar la cirugía cuando se alcancen estos valores de corte^{107,108,112–114}. El DTSVI debe indexarse con el área de superficie corporal (ASC), sobre todo en pacientes con tamaño corporal pequeño (ASC $<$ 1,68 m²) o con un ASC grande, pero sin sobrepeso. El valor de 25 mm/m² es el punto de corte más apropiado^{108,115}. Recientemente, varios estudios retrospectivos no aleatorizados han destacado el papel del DTSVI indexado y proponen un punto de corte más bajo, 20 o 22 mm/m²^{116–118}. Uno de estos estudios propone también un valor de corte del 55% para la FEVI¹¹⁸. En base a estos datos, se puede valorar la cirugía para algunos pacientes seleccionados de bajo riesgo, asintomáticos con DTSVI $>$ 20 mm/m² o FEVI en reposo del 50–55%. Para los pacientes que no alcanzan los umbrales para la cirugía, son necesarios un seguimiento estrecho y pruebas de esfuerzo para identificar a los pacientes en el límite de ser sintomáticos. El rápido aumento de las dimensiones del VI o la disminución progresiva de su función en pacientes asintomáticos que no alcanzan los umbrales para la cirugía pero tienen una dilatación del VI significativa (diámetro telediastólico del VI [DTDVI] $>$ 65 mm) también pueden ser indicación de cirugía.

Puede considerarse el tratamiento con TAVI en centros con experiencia para pacientes seleccionados con insuficiencia aórtica no candidatos a RQVA^{119,120}.

Para pacientes con aorta dilatada, las indicaciones para cirugía se han definido mejor en aquellos con síndrome de Marfan y

dilatación de la raíz aórtica^{121,122}. Los aneurismas de raíz requieren el reemplazo de esta, con o sin conservación de la válvula aórtica nativa. Por el contrario, los aneurismas de la aorta ascendente en presencia de válvula aórtica normal requieren únicamente el reemplazo con injerto tubular supracomisural. En pacientes con diámetros aórticos en valores límite para la cirugía, hay que tener en cuenta la historia familiar, la edad y el riesgo estimado del procedimiento. Independientemente del grado de insuficiencia aórtica y el tipo de valvulopatía, se recomienda la cirugía de la aorta ascendente para los pacientes con válvula aórtica bicúspide o tricúspide y un diámetro aórtico \geq 55 mm siempre que el riesgo quirúrgico no sea prohibitivo (véanse las recomendaciones sobre las indicaciones para cirugía en la insuficiencia aórtica grave y la enfermedad de la raíz aórtica)^{123–125}. En pacientes con válvula aórtica bicúspide y factores de riesgo o coartación adicionales¹²⁶, debe considerarse la cirugía si el diámetro aórtico es \geq 50 mm^{127–129}. La cirugía aórtica está indicada para todo paciente con síndrome de Marfan y un diámetro aórtico máximo \geq 50 mm^{5,121,122}. Para los pacientes con síndrome de Marfan y factores de riesgo adicionales y los pacientes con mutación en *TGFBR1* o *TGFBR2* (incluido el síndrome de Loays-Dietz), debe considerarse la cirugía si el diámetro aórtico máximo es \geq 45 mm^{121,130} o incluso con un umbral menor (diámetro aórtico $>$ 40 mm) en mujeres con ASC pequeña, pacientes con mutación en *TGFBR2* o pacientes con enfermedad grave no relacionada con la aorta que tienen un riesgo especialmente elevado¹³⁰. En los pacientes que tienen una indicación para cirugía de válvula aórtica, un diámetro aórtico \geq 45 mm se considera una indicación para cirugía concomitante de la raíz aórtica o de la aorta ascendente. Deben considerarse la estatura del paciente y la etiología de la

enfermedad valvular (válvula bicúspide), además de la forma y el grosor de la pared de la aorta ascendente determinados durante el procedimiento, para tomar decisiones individualizadas.

La elección del procedimiento quirúrgico debe adaptarse a la experiencia del equipo, la presencia de aneurisma de raíz aórtica, las características de las cúspides, la esperanza de vida y el estado de anticoagulación deseado.

El reemplazo valvular es el procedimiento estándar para la mayoría de los pacientes con insuficiencia aórtica. El reemplazo de raíz aórtica con conservación de la válvula y la reparación valvular tienen buenos resultados a largo plazo en pacientes seleccionados, con tasas bajas de complicaciones y buena calidad de vida^{131–140} si se hacen en centros con experiencia. Está recomendado para pacientes jóvenes con dilatación de la raíz aórtica y movilidad normal de las cúspides siempre que cirujanos con experiencia lleven a cabo la intervención^{133–136,140}. Para pacientes seleccionados, la reparación de válvula aórtica^{132,137} o el procedimiento de Ross^{138,139} pueden ser una alternativa al reemplazo valvular siempre que los operadores sean cirujanos con experiencia.

Recomendaciones sobre las indicaciones para cirugía en (A) la insuficiencia aórtica grave y (B) el aneurisma en la raíz aórtica o el aneurisma en la aorta ascendente tubular (cualquiera sea la gravedad de la insuficiencia aórtica)

Indicaciones para cirugía	Clase ^a	Nivel ^b
A. Insuficiencia aórtica grave		
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos, independientemente de la función del VI ^{105–109}	I	B
La cirugía está indicada para pacientes asintomáticos con DTSVI > 50 mm o DTSVI > 25 mm/m ² de ASC (en pacientes con tamaño corporal pequeño) o FEVI en reposo ≤ 50% ^{107,108,112,114,115}	I	B
Debe considerarse la cirugía para pacientes asintomáticos con DTSVI > 20 mm/m ² de ASC (sobre todo en pacientes con tamaño corporal pequeño) o FEVI en reposo ≤ 55% siempre que la cirugía sea de riesgo bajo	IIb	C
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos y asintomáticos con insuficiencia aórtica grave que van a someterse a CABG o cirugía de la aorta ascendente u otra válvula	I	C
Para pacientes seleccionados, puede considerarse la reparación de la válvula aórtica en centros con experiencia cuando se esperen resultados duraderos	IIb	C
B. Aneurisma en la raíz aórtica o aneurisma en la aorta ascendente tubular^c (cualquiera sea la gravedad de la insuficiencia aórtica)		
Para los pacientes jóvenes con dilatación de la raíz aórtica, se recomienda el reemplazo de la raíz aórtica con conservación de la válvula siempre que se lleve a cabo en centros con experiencia y se esperen resultados duraderos ^{133–136,140}	I	B
Para los pacientes con síndrome de Marfan y enfermedad de la raíz aórtica con un diámetro máximo de aorta ascendente ≥ 50 mm, está indicada la cirugía de la aorta ascendente	I	C
Debe considerarse la cirugía de la aorta ascendente para los pacientes con enfermedad de la raíz aórtica y un diámetro máximo de la aorta ascendente: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 55 mm para todos los pacientes • ≥ 45 mm en presencia de síndrome de Marfan y factores de riesgo adicionales^d o pacientes con mutación en <i>TGFBR1</i> o <i>TGFBR2</i> (incluido el síndrome de Loeys-Dietz)^e • ≥ 50 mm en presencia de válvula bicúspide con factores de riesgo adicionales^d o coartación 	IIa	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre las indicaciones para cirugía en (A) la insuficiencia aórtica grave y (B) el aneurisma en la raíz aórtica o el aneurisma en la aorta ascendente tubular (cualquiera sea la gravedad de la insuficiencia aórtica)

Cuando la válvula aórtica sea la indicación primaria para la cirugía, debe considerarse el reemplazo de la raíz aórtica o la aorta ascendente tubular si el diámetro es ≥ 45 mm ^f	IIa	C
--	-----	---

©ESC/EACTS 2021

ASC: área de superficie corporal; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DTSVI: diámetro telesistólico del VI; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del VI; RMC: resonancia magnética cardiaca; TC: tomografía computarizada; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPara la toma de decisiones clínicas, deben confirmarse las dimensiones de la aorta mediante TC con ECG sincronizado.

^dHistoria familiar de disección aórtica (o historia personal de disección vascular espontánea), insuficiencia aórtica o mitral grave, deseo de embarazo, hipertensión arterial sistémica no controlada o un aumento del tamaño aórtico > 3 mm/año (en mediciones seriadas de ecocardiografía o RMC al mismo nivel de la aorta y confirmadas mediante TC con ECG sincronizado).

^eSe puede considerar un umbral < 40 mm en mujeres con ASC pequeña y pacientes con mutación en *TGFBR2* o con enfermedad grave no relacionada con la aorta¹³⁰.

^fDebe considerarse la edad, el ASC, la etiología de la valvulopatía, la presencia de válvula bicúspide y la forma y el grosor de la pared de la aorta ascendente determinados durante el procedimiento.

4.3. Tratamiento médico

El tratamiento farmacológico, especialmente los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o las dihidropiridinas, pueden mejorar los síntomas de los pacientes con insuficiencia aórtica crónica grave para los que la cirugía no es una opción. No se ha establecido el valor de los IECA o las dihidropiridinas para retrasar la cirugía de pacientes asintomáticos con insuficiencia aórtica moderada o grave, y no se recomienda prescribirlos con esta indicación.

Para los pacientes que después de la cirugía siguen sufriendo insuficiencia cardiaca o hipertensión, son útiles los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y los bloqueadores beta^{141,142}.

Para los pacientes con síndrome de Marfan, los bloqueadores beta siguen siendo el tratamiento farmacológico de elección para reducir el estrés de cizallamiento y la tasa de crecimiento aórtico, por lo que se deben considerar antes y después de la cirugía^{143–145}. Aunque los ARA-II no se han demostrado superiores a los bloqueadores beta, se pueden considerar como tratamiento alternativo para los pacientes con intolerancia a los bloqueadores beta^{146–148}. Por analogía, y a pesar de que no hay estudios que proporcionen evidencia robusta, en la práctica clínica a menudo se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta o ARA-II para los pacientes con válvula aórtica bicúspide si la raíz aórtica o la aorta ascendente están dilatadas. El tratamiento de la insuficiencia aórtica durante el embarazo se trata en la sección 13.

4.4. Pruebas seriadas

Todos los pacientes asintomáticos con insuficiencia aórtica grave y función normal del VI deben tener una consulta de seguimiento como mínimo una vez al año. Para los pacientes con un primer diagnóstico o si el diámetro del VI o la FEVI muestran cambios significativos o se acercan a los umbrales para cirugía, el seguimiento debe hacerse en intervalos de 3–6 meses. Se puede considerar la cirugía para los pacientes asintomáticos con dilatación significativa del VI (DTDVI > 65 mm) y un aumento progresivo de las dimensiones del VI o una disminución progresiva

de la FEVI durante el seguimiento. Las concentraciones de BNP pueden tener un interés potencial como predictor de eventos clínicos (especialmente la aparición de síntomas y el deterioro de la función del VI) y puede ser útil para el seguimiento de los pacientes asintomáticos¹⁴⁹. Para los pacientes con insuficiencia aórtica leve o moderada, el seguimiento debe ser anual y la ecocardiografía, cada 2 años.

En los casos de dilatación de la aorta ascendente (> 40 mm), la TC o RMC están recomendadas. La evaluación en el seguimiento de las dimensiones de la aorta debe hacerse mediante ecocardiografía/RMC. Cualquier aumento > 3 mm debe validarse mediante angio-TC/RMC y compararse con los datos basales. Tras la reparación de la aorta ascendente, los pacientes con síndrome de Marfan siguen en riesgo de disección de la aorta residual y requieren de por vida un seguimiento multidisciplinario en un centro especializado.

4.5. Grupos especiales de pacientes

En los casos de insuficiencia aórtica que requiere cirugía y de insuficiencia mitral grave primaria o secundaria concomitantes, se deben intervenir ambas en el mismo procedimiento.

En pacientes con insuficiencia aórtica moderada sometidos a CABG o cirugía de válvula mitral, la decisión de tratar la válvula aórtica es controvertida, ya que se ha demostrado que la insuficiencia aórtica moderada progresa lentamente en los pacientes sin dilatación aórtica¹⁵⁰. La decisión del equipo cardiológico debe estar basada en la etiología de la insuficiencia aórtica, otros factores clínicos, la esperanza de vida y el riesgo operatorio del paciente.

El nivel de actividad física y la práctica deportiva en presencia de dilatación aórtica sigue siendo una cuestión de juicio médico debido a la falta de evidencia. Las guías actuales son muy restrictivas, en particular en lo que se refiere al ejercicio isométrico, para evitar acontecimientos irreversibles¹⁵¹. Este enfoque está claramente justificado en presencia de enfermedad del tejido conectivo, pero podría ser adecuado un enfoque menos restrictivo para otros pacientes.

Dado el riesgo familiar de aneurisma de aorta torácica, están indicados el cribado y las pruebas genéticas y de imagen a los familiares de primer grado de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo. Para pacientes con válvulas bicúspides, es apropiado el cribado ecocardiográfico de los familiares de primer grado.

5. ESTENOSIS AÓRTICA

La estenosis aórtica es la valvulopatía primaria que con más frecuencia requiere tratamiento quirúrgico o percutáneo en Europa¹ y Norteamérica, y su prevalencia está aumentando rápidamente debido al envejecimiento de la población^{2,152}.

5.1. Evaluación

5.1.1. Ecocardiografía

La ecocardiografía es la prueba más importante para confirmar el diagnóstico y la gravedad de la estenosis aórtica, evaluar al grado de calcificación valvular, la función del VI y el grosor de su pared, detectar otras valvulopatías concomitantes o enfermedad aórtica y obtener información pronóstica^{43,153,154}. El examen ecocardiográfico se debe hacer cuando la presión arterial (PA) esté bien controlada para evitar los efectos de confusión de un aumento de la poscarga. Nuevos parámetros ecocardiográficos, pruebas estrés y la

TC proporcionan información adicional cuando la gravedad sea incierta (figura 3).

Actualmente, las recomendaciones internacionales para la evaluación ecocardiográfica de los pacientes con estenosis aórtica²⁵ dependen de la medición del gradiente medio de presión (el parámetro más robusto), la velocidad transvalvular máxima ($V_{m\acute{a}x}$) y el área valvular. Aunque desde una perspectiva teórica el área valvular representa la medida ideal para evaluar la gravedad de la estenosis aórtica, su medición tiene numerosas limitaciones técnicas. Por ello, en caso de discrepancia, las decisiones clínicas deben tener en cuenta los siguientes factores: estado funcional, volumen latido, índice de velocidad Doppler¹⁵⁶, grado de calcificación valvular, función del VI, presencia o ausencia de hipertrofia del VI, condiciones de flujo y el control adecuado de la PA²⁵. El flujo bajo se define arbitrariamente como un índice de volumen latido (IVL) ≤ 35 ml/m², un umbral que está actualmente en debate^{155,157,158}. Recientemente se ha propuesto utilizar umbrales específicos según el sexo¹⁵⁹. La estenosis aórtica se puede clasificar en 4 categorías:

- Estenosis aórtica de gradiente alto (gradiente medio ≥ 40 mmHg, velocidad pico $\geq 4,0$ m/s, área valvular ≤ 1 cm² o $\leq 0,6$ cm²/m²). Se puede confirmar una estenosis aórtica grave independientemente de la función del VI y las condiciones de flujo.
- Estenosis aórtica con flujo y gradiente bajos y FEVI reducida (gradiente medio < 40 mmHg, área valvular ≤ 1 cm², FEVI < 50%, IVL ≤ 35 ml/m²). En este contexto se recomienda la ecocardiografía de estrés con dosis bajas de dobutamina para diferenciar la verdadera estenosis aórtica grave de la pseudogave (definida como un aumento del área valvular a > 1,0 cm² con aumento de flujo) e identificar a los pacientes sin reserva contráctil¹⁶⁰. No obstante, su utilidad en pacientes ancianos solo se ha evaluado en registros pequeños¹⁶¹.
- Estenosis aórtica con flujo y gradiente bajos y FEVI conservada (gradiente medio < 40 mmHg, área valvular ≤ 1 cm², FEVI $\geq 50\%$, IVL ≤ 35 ml/m²). Se encuentra típicamente en ancianos hipertensos con un tamaño ventricular pequeño e hipertrofia significativa^{157,162}. Esta situación también puede ser resultado de entidades asociadas con un volumen latido bajo (p. ej., insuficiencia mitral moderada o grave, insuficiencia tricúspide grave, estenosis mitral grave, comunicación interventricular grande y disfunción grave del VD). El diagnóstico de estenosis aórtica grave sigue siendo complejo y requiere la exclusión minuciosa de errores de medición y otros motivos para estos hallazgos ecocardiográficos²⁵, además de la presencia o ausencia de síntomas típicos (sin otra explicación), hipertrofia del VI (en ausencia de hipertensión concomitante) o *strain* longitudinal del VI reducido (sin otra causa). El grado de calcificación valvular determinado mediante TC proporciona información adicional importante (umbrales de estenosis aórtica grave en unidades de Agatston: varones con > 3.000 y mujeres con > 1.600, muy probable; varones con > 2.000 y mujeres > 1.200, probable, y varones con < 1.600 y mujeres con < 800, improbable)^{35,36,163,164}.
- Estenosis aórtica con flujo normal, gradiente bajo y FEVI conservada (gradiente medio < 40 mmHg, área valvular ≤ 1 cm², FEVI $\geq 50\%$, IVL > 35 ml/m²). Por lo general, estos pacientes presentan solo estenosis aórtica moderada^{36,165–167}.

5.1.2. Índices diagnósticos y pronósticos adicionales

El índice de velocidad en reposo medido con Doppler (IVD, o índice adimensional) —el cociente entre la integral tiempo-velocidad en el tracto de salida del VI (TSVI) y el chorro de la

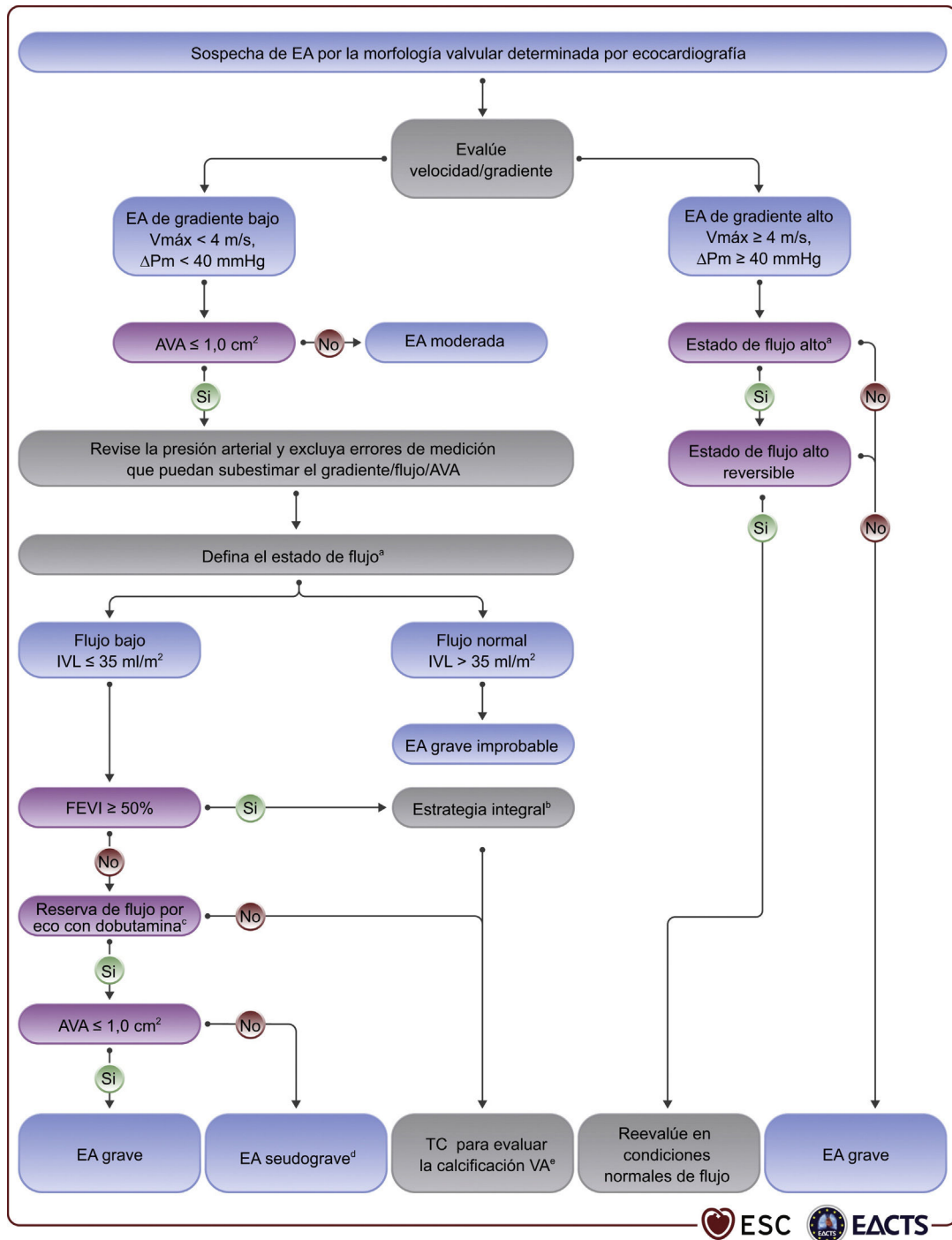


Figura 3. Evaluación integral de la estenosis aórtica con pruebas de imagen. ΔPm: gradiente de presión medio; AVA: área valvular aórtica; EA: estenosis aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IVL: índice volumen-latido; TC: tomografía cardiaca computarizada; VA: válvula aórtica; VI: ventrículo izquierdo; V_{máx}: velocidad pico transvalvular.

^aEl alto flujo puede ser reversible en pacientes con anemia, hipertiroidismo o fístula arteriovenosa y puede observarse en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Límite superior de lo normal mediante ecocardiografía con Doppler pulsado: índice cardiaco, 4,1 l/min/m² en ambos sexos; IVL, 54 ml/m² los varones y 51 ml/m² las mujeres¹⁵⁵.

^bConsidere también: síntomas típicos (sin otra causa), hipertrofia del VI (en ausencia de hipertensión coexistente) o función longitudinal del VI reducida (sin otra causa).

^cReserva de flujo determinada mediante ecocardiografía con dobutamina: un incremento > 20% del volumen latido en respuesta a una dosis baja de dobutamina.

^dEA seudograve: AVA > 1,0 cm² con aumento de flujo.

^eUmbral de EA grave según la medición por TC de la calcificación valvular aórtica (unidades de Agatston): en varones > 3.000 y en mujeres > 1.600, muy probable; en varones > 2.000 y en mujeres > 1.200, probable; en varones < 1.600 y en mujeres < 800, improbable.

válvula aórtica— no requiere el cálculo del área del TSVI y puede ser útil para la evaluación cuando otras mediciones son equívocas (un valor < 0,25 indica una probabilidad alta de estenosis aórtica grave)¹⁵⁶.

La determinación del *strain* longitudinal global proporciona información adicional sobre la función del VI y un umbral del 15% puede ayudar a identificar a los pacientes con estenosis aórtica grave asintomática que tienen más riesgo de deterioro clínico y muerte prematura^{26,168}. La ETE permite evaluar la valvulopatía mitral concomitante y puede ser una técnica de imagen útil para la evaluación periprocedimiento en el TAVI o la RQVA¹⁶⁹.

Las concentraciones de péptidos natriuréticos predicen la supervivencia libre de síntomas y la evolución de la enfermedad en la estenosis aórtica grave con flujo normal o bajo^{170,171}. Pueden servir para determinar el origen de los síntomas cuando se dan varias causas posibles e identificar a los pacientes con estenosis aórtica grave asintomática y riesgo alto que podrían beneficiarse de una intervención temprana (sección 5.2.2, *tabla 6* y *figura 3*).

La prueba de esfuerzo puede desenmascarar síntomas y se recomienda para la estratificación del riesgo de pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave¹⁷². La ecocardiografía de estrés puede proporcionar información pronóstica adicional de evaluar el aumento del gradiente medio de presión y los cambios en la función del VI¹⁷³.

La TC proporciona información sobre la anatomía de la raíz aórtica y la aorta ascendente, el grado y la distribución de la calcificación valvular y vascular y la viabilidad del acceso vascular¹⁷⁴. El grado de calcificación valvular predice la progresión de la enfermedad y los eventos clínicos¹⁶⁴ y, combinado con la evaluación de la geometría del área valvular, puede ser útil para evaluar la gravedad de la estenosis aórtica de los pacientes con gradiente valvular bajo^{35,36,163,164}.

La RMC permite detectar y cuantificar la fibrosis miocárdica, que es un factor importante de descompensación del VI en la estenosis aórtica (haya EC o no). La amiloidosis también es un hallazgo frecuente en pacientes ancianos con estenosis aórtica, con una incidencia del 9-15%¹⁷⁵. Cuando existe sospecha clínica de amiloidosis cardíaca con base en los síntomas (neuropatía o datos hematológicos), debe considerarse la gammagrafía con bisfosfonatos y/o la RMC. Ambas entidades persisten después de las intervenciones valvulares y se asocian con un pronóstico desfavorable a largo plazo¹⁷⁶⁻¹⁷⁹.

La coronariografía es esencial antes del TAVI o el RQVA para determinar la necesidad de revascularización concomitante (véanse las secciones 3.2.4.1 y 5.5). El cateterismo del VI por acceso retrógrado no está recomendado, excepto cuando haya síntomas y signos de estenosis aórtica grave y resultados no concluyentes en pruebas no invasivas.

5.1.3. Proceso diagnóstico antes del implante percutáneo de válvula aórtica

Antes de un TAVI, la TC es la técnica de imagen preferida para evaluar: *a*) la anatomía de la válvula aórtica; *b*) el tamaño y la forma del anillo; *c*) el grado y la distribución de la calcificación valvular o vascular; *d*) el riesgo de obstrucción del *ostium* coronario; *e*) las dimensiones de la raíz aórtica; *f*) las proyecciones de fluoroscopia óptimas para el implante de la válvula, y *g*) la viabilidad del acceso vascular (femoral, subclavio, axilar, carotídeo, transcava o transapical). En caso de observarse factores anatómicos adversos, el RQVA podría ser una mejor opción de tratamiento (*tabla 6*). Aunque la ETE es una técnica más dependiente del operador, se podría considerar cuando la TC sea difícil de interpretar o presente contraindicaciones relativas (p. ej., en la insuficiencia renal crónica).

Tabla 6

Factores clínicos, anatómicos y de procedimiento que influyen en la elección de la modalidad de tratamiento para el paciente individual.

	A favor de TAVI	A favor de RQVA
<i>Características clínicas</i>		
Riesgo quirúrgico bajo	–	+
Riesgo quirúrgico alto	+	–
Edad más joven ^a	–	+
Edad más avanzada ^a	+	–
Cirugía cardíaca previa (particularmente injertos coronarios intactos que corren riesgo durante la repetición de la esternotomía)	+	–
Fragilidad grave ^b	+	–
Sospecha de endocarditis o endocarditis activa	–	+
<i>Aspectos anatómicos y técnicos</i>		
TAVI viable por acceso transfemoral	+	–
Acceso transfemoral desfavorable o imposible y RQVA viable	–	+
Acceso transfemoral desfavorable o imposible y RQVA desaconsejable	+ ^c	–
Secuelas de radiación torácica	+	–
Aorta de porcelana	+	–
Probabilidad alta de desproporción entre el paciente y la prótesis (AVA < 0,65 cm ² /m ² del ASC)	+	–
Deformación torácica grave o escoliosis	+	–
Tamaño del anillo aórtico inadecuado para los dispositivos de TAVI disponibles	–	+
Válvula aórtica bicúspide	–	+
Morfología valvular desfavorable para TAVI (p. ej., riesgo alto de obstrucción coronaria debido a la poca distancia al <i>ostium</i> coronario o calcificación avanzada de los velos/TSVI)	–	+
Trombo en la aorta o el VI	–	+
<i>Cardiopatías concomitantes que requieren intervención</i>		
EC multivaso significativa que requiere revascularización quirúrgica ^d	–	+
Valvulopatía mitral primaria grave	–	+
Valvulopatía tricuspídea grave	–	+
Dilatación significativa o aneurisma de la raíz aórtica o de la aorta ascendente	–	+
Hipertrofia septal que requiere miectomía	–	+

ASC: área superficie corporal; AVA: área valvular aórtica; EC: enfermedad coronaria; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

La integración de estos factores sirve como guía para la toma de decisiones del equipo cardiológico (véase la tabla de recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la estenosis aórtica sintomática y asintomática y modalidades recomendadas de intervención).

^a La esperanza de vida depende de la edad absoluta y la fragilidad, es diferente entre varones y mujeres y puede servir de guía mejor que la edad en sí. La esperanza de vida varía ampliamente entre distintas partes de Europa y el mundo (<http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017>).

^b La fragilidad grave se define como la presencia de más de 2 factores del índice de Katz⁵⁹ (véase la sección 3.3 para más información).

^c Mediante acceso no transfemoral.

^d Según la GPC ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos.

5.2. Indicaciones para la intervención (RQVA o TAVI)

Las indicaciones para las intervenciones de válvula aórtica se resumen en la tabla de recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la estenosis aórtica sintomática y asintomática y modalidades de intervención recomendadas y en la figura 4.

5.2.1. Estenosis aórtica sintomática

La estenosis aórtica grave sintomática tiene un pronóstico desalentador y para estos pacientes se recomienda la intervención

temprana. Las únicas excepciones se aplican a los pacientes para quienes sea poco probable que la intervención mejore la calidad de vida o la supervivencia (debido a comorbilidades graves) o que tengan enfermedades concomitantes que conlleven una supervivencia estimada < 1 año (p. ej., enfermedad maligna; véase la sección 3).

Se recomienda intervenir a los pacientes sintomáticos con estenosis aórtica y gradiente alto, independientemente de la FEVI. Sin embargo, el tratamiento de los pacientes con estenosis aórtica con gradiente bajo es más complejo:

- Por lo general, la función del VI de los pacientes con estenosis aórtica con flujo y gradiente bajos mejora después de la

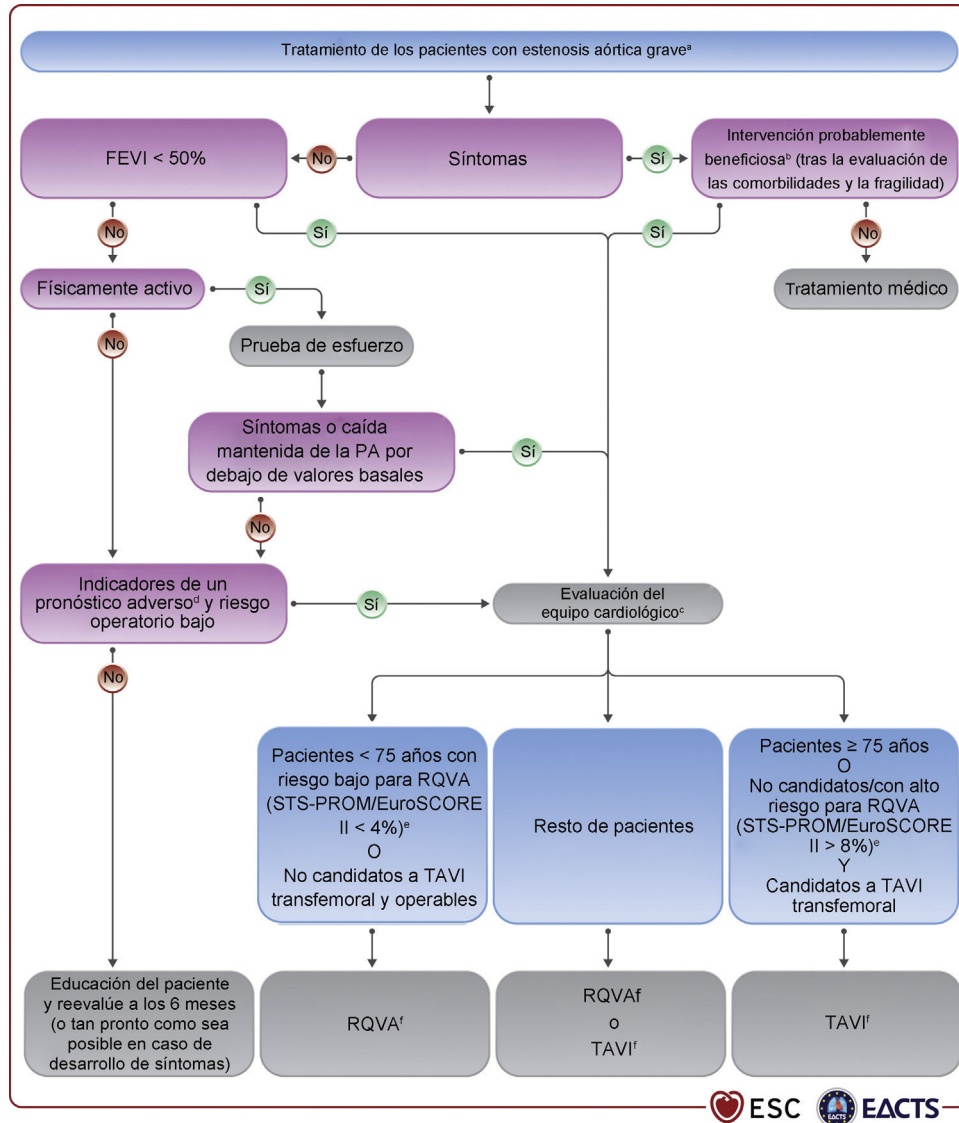


Figura 4. Tratamiento de los pacientes con estenosis aórtica grave. EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PA: presión arterial; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons-predicted risk of mortality*; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica.

^aVéase la figura 3: evaluación integral de la estenosis aórtica con pruebas de imagen.

^bEl riesgo excesivo se define en la tabla 5 del material adicional.

^cLa evaluación del equipo cardiológico se basa en la evaluación minuciosa de los factores clínicos, anatómicos y técnicos (véase la tabla 6 y las recomendaciones sobre las indicaciones de intervención para pacientes sintomáticos y asintomáticos con estenosis aórtica y modalidades recomendadas de intervención). La recomendación del equipo cardiológico se debe discutir con el paciente para que pueda tomar una decisión informada sobre las opciones de tratamiento.

^dCaracterísticas adversas según la evaluación clínica, de imagen (ecocardiografía/TC) y biomarcadores.

^eSTS-PROM: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>, EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>.

^fSi es candidato al procedimiento según los factores clínicos, anatómicos y técnicos (tabla 6).

intervención si la causa de la reducción de la fracción de eyección es predominantemente una poscarga excesiva^{32,180}. En cambio, la mejoría es incierta cuando la causa primaria de la FEVI reducida es el tejido cicatricial producido por infarto de miocardio o miocardiopatía. La intervención está recomendada cuando la estenosis aórtica grave se confirme mediante ecocardiografía de estrés (estenosis aórtica grave auténtica; figura 3)³², mientras que los pacientes con estenosis aórtica pseudograve deben recibir tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca^{142,181}. No parece que la presencia o ausencia de reserva de flujo (un aumento del volumen latido $\geq 20\%$) haya influido en el pronóstico en series contemporáneas de pacientes sometidos a TAVI o RQVA^{182–184}, y aunque los pacientes sin reserva de flujo muestran un aumento de la mortalidad relacionada con el procedimiento, ambas modalidades de intervención mejoran la fracción de eyección y los resultados clínicos^{32,180,182}. Para estos pacientes, la decisión sobre el tratamiento debe tener en cuenta las comorbilidades, el grado de calcificación de la válvula, el grado de EC y la viabilidad de la revascularización.

- Los datos relativos a la historia natural de la estenosis aórtica con flujo y gradiente bajos y fracción de eyección conservada y los resultados tras RQVA y TAVI siguen siendo controvertidos^{162,165,167}. La intervención solo se debe considerar para los pacientes con síntomas y obstrucción valvular significativa (véase la tabla de recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la estenosis aórtica sintomática y asintomática y modalidades recomendadas de intervención y la figura 4).
- El pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica con flujo normal, gradiente bajo y fracción de eyección conservada es similar al de aquellos con estenosis aórtica moderada. Para ellos, se recomienda la vigilancia clínica y ecocardiográfica regular^{165,166,185}.

5.2.2. Estenosis aórtica asintomática

Se recomienda intervenir a los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y función del VI reducida sin otra causa⁹ y para aquellos que están asintomáticos durante actividades normales pero sufren síntomas durante la prueba de esfuerzo^{172,186}. En el resto de los casos, el tratamiento de la estenosis aórtica asintomática grave sigue siendo controvertido y la decisión de operar requiere sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del procedimiento para el paciente individual.

En ausencia de características pronósticas adversas, por lo general se ha recomendado vigilancia estrecha y pronta intervención en cuanto aparezcan síntomas¹⁸⁷. Los datos de un estudio aleatorizado muestran una reducción significativa de la variable principal (muerte intraoperatoria o en los primeros 30 días tras la cirugía o muerte cardiovascular durante el periodo completo de seguimiento) tras RQVA temprano comparado con el tratamiento conservador (el 1 frente al 15%; *hazard ratio* [HR] = 0,09; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,01–0,67; $p = 0,003$)¹⁸⁸. No obstante, los sujetos del estudio fueron seleccionados por criterios de inclusión (media de edad, 64 años; mínima comorbilidad, riesgo operatorio bajo) y el seguimiento en el grupo de tratamiento conservador fue corto. Otros estudios aleatorizados en desarrollo –EARLY TAVR (NCT03042104), AVATAR (NCT02436655), EASY-AS (NCT04204915), EVOLVED (NCT03094143)– ayudarán a determinar recomendaciones en el futuro.

Entre los predictores de aparición de síntomas y resultados adversos en pacientes asintomáticos, se incluyen las características clínicas (edad avanzada, factores de riesgo aterosclerótico), los parámetros ecocardiográficos (calcificación valvular, pico de velocidad del chorro)^{189,190}, la FEVI, la tasa de progresión

hemodinámica¹⁸⁹, un aumento del gradiente medio > 20 mmHg durante el ejercicio¹⁷², la hipertrofia grave del VI¹⁹¹, el índice de volumen latido¹⁵⁸, el volumen de la AI¹⁹², el *strain* longitudinal global del VI^{26,168,193} y las concentraciones anormales de biomarcadores (péptidos natriuréticos, troponina y fetuina A)^{170,171,194,195}. Puede considerarse la intervención temprana de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y 1 o más de estos predictores siempre que el riesgo quirúrgico sea bajo, aunque el TAVI en este contexto no se ha validado formalmente (tabla 6 y figura 4). De lo contrario, la espera vigilante es más segura y una estrategia más adecuada.

5.2.3. Tipo de intervención

En la última década, el RQVA y el TAVI como opciones de tratamiento complementarias han permitido un aumento sustancial del número total de pacientes con estenosis aórtica sometidos a una intervención quirúrgica o percutánea¹⁹⁶. En ensayos clínicos aleatorizados se han evaluado los 2 modos de intervención en todo el espectro de riesgo quirúrgico, sobre todo en pacientes ancianos. En la sección 5 del material adicional se muestra una valoración detallada de la evidencia acumulada. En resumen, estos estudios usaron escalas de riesgo quirúrgico para determinar la selección de pacientes y demostraron que el TAVI es superior al tratamiento farmacológico para pacientes con riesgo extremo¹⁹⁷ y no inferior al RQVA en pacientes con riesgo alto^{198–201} o intermedio durante los 5 años de seguimiento^{202–208}. Los recientes estudios PARTNER 3 y *Evolut Low Risk* demostraron que el TAVI es no inferior al RQVA para pacientes con riesgo bajo en el seguimiento a 2 años^{209–212}. Cabe destacar que entre los pacientes con riesgo bajo predominaban los varones de edad relativamente avanzada (PARTNER 3: media, 73,4 años; el 24%, < 70 años; el 36%, 70–75 años; el 40%, > 75 años y el 13%, > 80 años), mientras que se excluyó a los pacientes con estenosis aórtica con flujo bajo o características anatómicas adversas para cualquiera de los 2 procedimientos (incluidas las válvulas aórticas bicúspides o la EC compleja).

Las tasas de complicaciones vasculares, el implante de marcapasos y la insuficiencia paravalvular son significativamente más altas después del TAVI, mientras que las hemorragias mayores, la insuficiencia renal aguda y la FA de nueva aparición son más frecuentes tras el RQVA. Aunque la probabilidad de insuficiencia paravalvular se ha reducido con los nuevos diseños de válvulas transcáteter, el implante de marcapasos (y el bloqueo de rama izquierda de nueva aparición) puede tener consecuencias a largo plazo^{213–215}, por lo que es necesario mejorar los dispositivos. Los pacientes sometidos a TAVI tienen una recuperación rápida, una estancia hospitalaria corta y un retorno rápido a las actividades normales^{216,217}. A pesar de estos beneficios, existe una gran variación en el acceso a este procedimiento como resultado del alto coste de los dispositivos y los diferentes niveles de acceso a los recursos sanitarios^{71,218,219}.

El Grupo de Trabajo ha intentado abordar las lagunas en la evidencia y proporcionar recomendaciones sobre las indicaciones de intervención y los modos de tratamiento (tabla de recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la estenosis aórtica sintomática y asintomática y modalidades recomendadas de intervención y figura 4), que se basan en los hallazgos de ensayos controlados aleatorizados y son compatibles con la toma de decisiones del equipo cardiológico en la práctica clínica para pacientes individuales (que en muchos casos no cumplen los criterios de inclusión de los ensayos aleatorizados). La estenosis aórtica es una entidad heterogénea y el equipo cardiológico debe valorar cuidadosamente el modo de intervención más adecuado para cada paciente, teniendo en cuenta la edad y la esperanza de vida estimada, las comorbilidades (incluida la fragilidad y la

calidad de vida; sección 3), las características anatómicas y técnicas (tabla 6), los riesgos relativos del RQVA y el TAVI y sus resultados a largo plazo, la durabilidad de válvulas protésicas, la viabilidad del TAVI transfemoral, la experiencia del centro y los datos de resultados. Estos factores se deben tratar con el paciente y su familia para que tomen una decisión informada sobre la opción de tratamiento.

La relación entre la esperanza de vida estimada y la durabilidad de la válvula protésica es un aspecto clave que hay que considerar en la toma de decisiones. La edad es un estimador indirecto de la

Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención^a en la estenosis aórtica sintomática (A) y asintomática (B) y modalidades recomendadas de intervención (C)

A. Estenosis aórtica sintomática	Clase ^b	Nivel ^c
Se recomienda intervenir a los pacientes con estenosis aórtica sintomática grave con gradiente alto (gradiente medio ≥ 40 mmHg, velocidad pico $\geq 4,0$ m/s y área valvular $\leq 1,0$ cm ² o $\leq 0,6$ cm ² /m ²) ^{235,236}	I	B
Se recomienda intervenir a los pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave con flujo bajo (IVL ≤ 35 ml/m ²), gradiente bajo (< 40 mmHg), fracción de eyección reducida ($< 50\%$) y evidencia de reserva de flujo (o reserva contráctil) ^{32,237}	I	B
Debe considerarse intervenir a los pacientes sintomáticos con estenosis aórtica con flujo bajo, gradiente bajo (< 40 mmHg) y fracción de eyección normal después de confirmar que la estenosis aórtica es realmente grave ^d (figura 3)	Ila	C
Debe considerarse intervenir a los pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave con flujo y gradiente bajos y fracción de eyección reducida, sin reserva de flujo (reserva contráctil), particularmente cuando se confirme su gravedad mediante la determinación de calcio por TC	Ila	C
No se recomienda intervenir a los pacientes con comorbilidades graves cuando no sea probable que la intervención mejore la calidad de vida o prolongue la supervivencia > 1 año	III	C
B. Pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave		
Se recomienda intervenir a los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y disfunción sistólica del VI (FEVI $< 50\%$) que no se debe a ninguna otra causa ^{9,238,239}	I	B
Se recomienda intervenir a los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y síntomas durante la prueba de esfuerzo	I	C
Debe considerarse intervenir a los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y disfunción sistólica del VI (FEVI $< 55\%$) que no se debe a otra causa ^{9,240,241}	Ila	B
Debe considerarse intervenir a los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y una caída persistente de la presión arterial (> 20 mmHg) durante la prueba de esfuerzo	Ila	C
Debe considerarse intervenir a los pacientes asintomáticos con FEVI $> 55\%$ y prueba de esfuerzo normal siempre que esté presente 1 de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis aórtica muy grave (gradiente medio ≥ 60 mmHg o $V_{\text{máx}} > 5$ m/s)^{9,242} • Calcificación valvular grave (idealmente por TC) y una tasa de progresión de la $V_{\text{máx}} \geq 0,3$ m/s/año^{164,189,243} • Concentraciones de BNP significativamente elevadas (más de 3 veces el valor normal corregido por edad y sexo), confirmadas en mediciones repetidas y que no se explican por otra causa^{163,171} 	Ila	B

(Continuación)

Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención^a en la estenosis aórtica sintomática (A) y asintomática (B) y modalidades recomendadas de intervención (C)

C. Modalidad de intervención		
Las intervenciones de válvula aórtica se deben llevar a cabo en centros especializados en valvulopatías que declaren su experiencia y sus resultados, dispongan de cardiología intervencionista y cirugía cardíaca en el propio centro y de un equipo cardiológico estructurado y colaborativo	I	C
La elección de la intervención quirúrgica o percutánea debe basarse en la evaluación minuciosa del equipo cardiológico de los factores clínicos, anatómicos y técnicos, sopesando los riesgos y los beneficios de cada estrategia para el paciente individual. La recomendación del equipo cardiológico debe discutirse con el paciente para que pueda tomar una decisión informada sobre las opciones de tratamiento	I	C
Se recomienda el RQVA para los pacientes jóvenes que tienen un riesgo quirúrgico bajo (< 75 años ^e y STS-PROM o EuroSCORE II $< 4\%$) ^{e,f} o para pacientes operables que no sean candidatos a TAVI transfemoral ²⁴⁴	I	B
Se recomienda el TAVI para los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) o con riesgo quirúrgico alto (STS-PROM o EuroSCORE II ^f $> 8\%$) o que no sean candidatos a cirugía ^{197–206,245}	I	A
Para los demás pacientes, se recomiendan el RQVA o el TAVI dependiendo de las características clínicas, anatómicas y técnicas individuales ^{202–205,207,209,210,212,f,g}	I	B
Puede considerarse el TAVI no transfemoral para pacientes no operables que no son candidatos a TAVI transfemoral	Ila	C
Puede considerarse la valvulotomía aórtica con balón como puente al RQVA o el TAVI para pacientes hemodinámicamente inestables y, si es factible, para pacientes con estenosis aórtica grave que requiera cirugía mayor no cardíaca urgente (figura 11)	Ila	C
D. Cirugía aórtica concomitante durante otro procedimiento quirúrgico cardíaco o de aorta ascendente		
Se recomienda el RQVA para los pacientes con estenosis aórtica grave sometidos a CABG o cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula	I	C
Debe considerarse el RQVA para los pacientes con estenosis aórtica moderada ^h sometidos a CABG o cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula tras la valoración del equipo cardiológico	Ila	C

©ESC/EACTS 2021

BNP: péptido natriurético cerebral; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IVL: índice volumen latido; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons-predicted risk of mortality*; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TCC: tomografía computarizada cardíaca; VI: ventrículo izquierdo; $V_{\text{máx}}$: velocidad pico transvalvular.

^aRQVA o TAVI.

^bClase de recomendación.

^cNivel de evidencia.

^dLa presencia de un área valvular pequeña pero con gradiente bajo a pesar de la FEVI conservada a menudo se explica por causas diferentes de la estenosis aórtica grave, que deben descartarse tras una evaluación minuciosa (figura 3).

^eSTS-PROM: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>; EuroSCORE II: <http://www.euroscore.org/calc.html>.

^fSiempre que sean candidatos a cirugía (véase la tabla 6).

^gSiempre que sean candidatos a TAVI transfemoral (véase la tabla 6).

^hLa estenosis aórtica moderada se define como un área valvular de 1,0-1,5 cm² (o un gradiente aórtico medio de 25-40 mmHg) en condiciones de flujo normales; la evaluación clínica es esencial para determinar si el RQVA es apropiado para el paciente individual.

esperanza de vida, aunque no tuvo impacto alguno en los eventos clínicos en los ensayos controlados aleatorizados con pacientes de bajo bajo con seguimientos a 1 y 2 años. La esperanza de vida varía ampliamente en el mundo y depende en gran manera de la edad absoluta, el sexo, la fragilidad y la presencia de comorbilidades (<http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017>), y aunque podría ser más útil para tomar decisiones, es difícil de determinar en pacientes individuales.

Aunque algunos diseños de bioprótesis quirúrgicas, ya abandonados, fallaban pronto, la durabilidad superior a 10 años de las bioprótesis contemporáneas está bien establecida²²⁰. Por otra parte, los datos de registros proporcionan cierta seguridad sobre la durabilidad a largo plazo de los dispositivos de TAVI de hasta 8 años, pero se refieren fundamentalmente a pacientes de edad más avanzada con riesgo intermedio o alto^{221–224}, mientras que la información relativa a la durabilidad en pacientes con riesgo bajo actualmente se limita a 2 años de seguimiento. Los datos de la comparación directa de la durabilidad entre las válvulas percutáneas y las bioprótesis quirúrgicas siguen siendo escasos. En el estudio PARTNER 2 A, las tasas de reintervención de válvula aórtica fueron más altas después de TAVI con válvula expandible con balón que tras RQVA a los 5 años de seguimiento (el 3,2 frente al 0,8%; HR = 3,3; IC95%, 1,3–8,1)²⁰⁶, mientras que las tasas de deterioro estructural de la válvula no fueron estadísticamente diferentes entre RQVA y TAVI con el dispositivo SAPIEN 3 de tercera generación en un registro observacional paralelo hecho en el mismo periodo de tiempo²²⁵.

El TAVI «válvula en válvula» es una opción de tratamiento establecida en caso de deterioro de la bioprótesis quirúrgica, aunque puede no ser adecuado o viable para todos los pacientes debido a la mayor probabilidad de desproporción entre paciente y prótesis (*mismatch*) cuando la raíz aórtica es pequeña (o la prótesis original es de tamaño insuficiente), diseños incompatibles de válvula quirúrgica asociados con un aumento de riesgo de oclusión coronaria o acceso vascular difícil. En este contexto, se puede considerar también un nuevo RQVA^{226–228}. Se han demostrado resultados favorables a corto plazo de la repetición del TAVI en pacientes seleccionados de edad más avanzada con deterioro de una válvula percutánea²²⁹, a pesar de las reservas teóricas sobre el mantenimiento del acceso coronario²³⁰.

Las válvulas aórticas bicúspides son más frecuentes en pacientes con estenosis aórtica más jóvenes. Aunque varios registros comunicaron resultados excelentes del TAVI en pacientes no candidatos a cirugía^{231–233}, el RQVA sigue siendo la estrategia más adecuada para pacientes con estenosis aórtica sobre válvula bicúspide y para aquellos con enfermedades asociadas (p. ej., dilatación de la raíz aórtica, enfermedad coronaria compleja o insuficiencia mitral grave) que requieren tratamiento quirúrgico.

En resumen, la durabilidad de la válvula protésica es un aspecto clave que hay que considerar para los pacientes más jóvenes (< 75 años) con riesgo quirúrgico bajo y, por lo tanto, el RQVA es la opción preferida de tratamiento, siempre que sea viable. En cambio, la durabilidad tiene una prioridad menor en los pacientes de edad más avanzada (\geq 75 años) o inoperables o con riesgo quirúrgico alto, por lo que para ellos el TAVI es la opción preferida (particularmente si es viable el acceso transfemoral). Para el resto de los pacientes, el equipo cardiológico debe emitir recomendaciones individualizadas basadas en las características de cada paciente (tabla 6). Se deberá reevaluar estas recomendaciones cuando se disponga de datos sobre la durabilidad a largo plazo de los dispositivos de TAVI.

La valvuloplastia aórtica con balón (VAB) puede considerarse como puente al TAVI o el RQVA para los pacientes con estenosis aórtica descompensada y, cuando sea viable, los pacientes con estenosis aórtica grave que requiera cirugía mayor no cardíaca urgente y de riesgo alto (sección 12). El procedimiento conlleva un

riesgo de complicaciones significativo²³⁴ y solo se debe llevar a cabo tras la valoración del equipo cardiológico.

5.3. Tratamiento médico

Ningún tratamiento farmacológico tiene efectos en la historia natural de la estenosis aórtica. Las estatinas, que en estudios preclínicos mostraron efectos favorables, no afectan a la progresión de la enfermedad²⁴⁶ y hay en marcha estudios sobre las vías metabólicas del calcio. Los pacientes con insuficiencia cardíaca que no son candidatos o están en lista de espera para RQVA o TAVI deben recibir tratamiento acorde con la guía de la ESC sobre insuficiencia cardíaca²⁴⁷. Los IECA son seguros en la estenosis aórtica (siempre que se controle la PA) y pueden tener efectos miocárdicos beneficiosos antes de la aparición de síntomas y después del TAVI o el RQVA^{248–250}. Se debe tratar la hipertensión para evitar la sobrecarga adicional, aunque debe ajustarse gradualmente la medicación (sobre todo los vasodilatadores) para evitar la hipotensión sintomática.

El tratamiento antitrombótico tras el TAVI se trata en la sección 11.

5.4. Pruebas seriadas

La tasa de progresión de la estenosis aórtica varía ampliamente. Los pacientes asintomáticos, sus familias y los profesionales sanitarios deben recibir instrucciones adecuadas con un énfasis especial en la importancia del seguimiento regular (idealmente en un centro especializado en valvulopatías)⁹ y en la necesidad de informar de los síntomas en cuanto aparezcan. Se debe evaluar a los pacientes con estenosis aórtica asintomática grave como mínimo cada 6 meses para vigilar la aparición de síntomas (con prueba de esfuerzo si los síntomas son dudosos) y detectar cambios en los parámetros ecocardiográficos (particularmente la FEVI). Se puede considerar la determinación de péptidos natriuréticos.

Varios estudios indican que el pronóstico de la estenosis aórtica degenerativa moderada es peor de lo que se pensaba^{251–254} (especialmente en presencia de calcificación valvular significativa) y se debe reexaminar a estos pacientes como mínimo cada año. Para los pacientes más jóvenes con estenosis aórtica leve y sin calcificación significativa, se recomienda el seguimiento cada 2–3 años.

5.5. Grupos especiales de pacientes

Las mujeres con estenosis aórtica tienen mayor mortalidad que los varones como resultado de un diagnóstico y evaluación especializada tardíos, que se siguen de la menor frecuencia y el mayor retraso de las derivaciones a intervención^{255–257}. Son necesarias medidas para mejorar esta situación y garantizar que ambos sexos reciben una atención igualitaria.

La EC y la estenosis aórtica a menudo coexisten y su combinación confiere un riesgo alto de eventos clínicos, por lo que es frecuente que se considere la necesidad de revascularización combinada con la intervención de válvula aórtica. El impacto de la revascularización coronaria en pacientes con EC silente acompañada de estenosis aórtica no está claro, por lo que son necesarios más estudios en este contexto (sección 3). Tanto el RQVA y la CABG simultáneos como el RQVA después de la CABG implican mayor riesgo asociado con el procedimiento que el RQVA solo. No obstante, datos de estudios retrospectivos indican que los pacientes con estenosis aórtica moderada, que tienen indicada la CABG, se benefician del RQVA simultáneo. Los pacientes de menos de 70 años con una tasa de progresión del gradiente medio

≥ 5 mmHg/año se benefician del RQVA concomitante a la cirugía coronaria una vez que se haya excedido el pico de gradiente basal en 30 mmHg²⁵⁸. Las decisiones sobre pacientes individuales deben tener en cuenta los datos hemodinámicos, la tasa de progresión, el grado de calcificación de las valvas, la esperanza de vida y las comorbilidades, además del riesgo individual del RQVA simultáneo o el TAVI diferido²⁴⁴.

La intervención coronaria percutánea (ICP) y el TAVI pueden llevarse a cabo como procedimientos combinados o en diferentes etapas según la situación clínica, el patrón de la EC y la extensión del miocardio en riesgo²⁵⁹. En el estudio SURTAVI, no hubo diferencias significativas en la variable principal (mortalidad por cualquier causa o ictus a los 2 años de seguimiento) en los pacientes con riesgo intermedio, estenosis aórtica grave y EC no compleja (puntuación SYNTAX < 22) sometidos a TAVI e ICP (el 16,0%; IC95%, 11,1–22,9) o RQVA y CABG (el 14%; IC95%, 9,2–21,1; $p = 0,62$)²⁶⁰. El objetivo de varios estudios aleatorizados en curso es evaluar el valor clínico de la ICP sistemática en pacientes con EC significativa sometidos a TAVI. Los pacientes con estenosis aórtica sintomática grave y EC difusa que no son candidatos para revascularización deben recibir tratamiento farmacológico óptimo y RQVA o TAVI dependiendo de las características individuales.

La gravedad de la insuficiencia mitral asociada con estenosis aórtica grave se podría sobrestimar en presencia de presiones del VI elevadas, por lo que se requiere una cuantificación minuciosa. Los pacientes con insuficiencia mitral primaria grave requieren cirugía de válvula mitral al mismo tiempo que el RQVA. Para los pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave, se puede considerar también la cirugía siempre que haya dilatación anular significativa y aumento marcado de las dimensiones del VI. Para los pacientes con estenosis aórtica grave y riesgo alto o inoperables, puede ser factible la combinación de TAVI y reparación percutánea de borde con borde (lo más habitual, en procedimientos secuenciales), aunque la experiencia acumulada no permite establecer recomendaciones firmes^{261–263}. Para los pacientes con insuficiencia mitral primaria grave, se debe considerar la reparación percutánea de borde con borde si el paciente sigue sintomático y la insuficiencia mitral sigue siendo grave después del TAVI. Los pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave deben tener un seguimiento clínico y ecocardiográfico después del TAVI para determinar la necesidad de una intervención mitral posterior²⁶⁴.

En la sección 4 se encuentran las recomendaciones sobre el tratamiento del aneurisma o la dilatación de la aorta ascendente asociados con estenosis aórtica. El diagnóstico y el tratamiento de la estenosis aórtica congénita se tratan en la guía de la ESC sobre cardiopatías congénitas del adulto²⁶⁵.

6. INSUFICIENCIA MITRAL

La insuficiencia mitral es la segunda valvulopatía más frecuente en Europa^{1,3}. El mecanismo subyacente de la insuficiencia mitral primaria o secundaria determina la estrategia terapéutica.

6.1. Insuficiencia mitral primaria

En la insuficiencia mitral primaria, están afectados uno o varios componentes de la válvula. La etiología degenerativa (el déficit fibroelástico y la enfermedad de Barlow) es más frecuente en países occidentales^{1,2,266}, mientras que en países en desarrollo lo es la reumática²⁶⁷. La endocarditis es una causa de insuficiencia mitral primaria y se trata en una guía específica de la ESC⁴.

6.1.1. Evaluación

La ecocardiografía es la prueba de imagen de primera elección para evaluar la gravedad de la insuficiencia mitral primaria (tabla 7). Se recomienda un enfoque integrador de parámetros cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos, además de la cuantificación de las dimensiones del VI y la AI^{24,268}. El área del orificio regurgitante efectivo (AORE), presenta una fuerte correlación con la mortalidad por cualquier causa y un AORE ≥ 20 mm² se asocia con un exceso de mortalidad comparada con la población general²⁶⁹, que aumenta firmemente a partir de 40 mm². La evaluación de las lesiones específicas que causan insuficiencia mitral tiene implicaciones pronósticas^{266,270} y es fundamental para determinar la viabilidad de la reparación valvular quirúrgica o percutánea^{271–273} (figura 1 del material adicional). La ETE tridimensional proporciona proyecciones ortogonales de las valvas que se asemejan a como se ve la válvula durante la cirugía y facilitan la valoración del equipo cardiológico^{24,268}. Además, la ecocardiografía tridimensional muestra una mayor concordancia con la RMC en la cuantificación del volumen regurgitante que la ecocardiografía bidimensional, particularmente en chorros de regurgitación excéntricos, múltiples o telesistólicos^{274–277}. En caso de discordancia entre varios parámetros ecocardiográficos empleados para determinar la gravedad de la insuficiencia mitral, la RMC es una alternativa válida para cuantificar el volumen regurgitante y es la técnica estándar de referencia para cuantificar los volúmenes del VI y la AI²⁷⁸. Además, la cuantificación de insuficiencia mitral con RMC ha mostrado implicaciones pronósticas²⁷⁷. Por último, datos preliminares muestran que la fibrosis miocárdica determinada por RMC es frecuente en la insuficiencia mitral primaria y se asocia con muerte súbita cardíaca y arritmias ventriculares²⁷⁹.

La ecocardiografía de estrés permite evaluar los cambios del volumen mitral regurgitante y las presiones pulmonares durante el pico de ejercicio y es particularmente útil en pacientes con síntomas discordantes y algún grado de insuficiencia en reposo^{280,281}. En pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral primaria grave sin dilatación del VI y AI, las concentraciones bajas de BNP se asocian con una mortalidad baja, y su determinación puede ser útil durante el seguimiento^{41,282}.

Aunque las dimensiones del VI y la FEVI se emplean para guiar el tratamiento de los pacientes con insuficiencia mitral primaria grave, la evidencia acumulada muestra que el *strain* longitudinal global del VI tiene un valor pronóstico adicional para los pacientes sometidos a reparación quirúrgica^{283,284}. Recientemente se ha propuesto la escala *Mitral Regurgitation International Database* (MIDA) para estimar el riesgo de mortalidad por cualquier causa en pacientes con insuficiencia mitral primaria grave causada por evasión de los velos en tratamiento farmacológico o con cirugía²⁸⁵. Entre las variables incluidas en esta escala, un diámetro de la AI ≥ 55 mm y un DTSVI ≥ 40 mm son 2 nuevos valores de corte que se han integrado en las recomendaciones actuales.

El cateterismo derecho se usa sistemáticamente para confirmar la hipertensión pulmonar diagnosticada mediante ecocardiografía cuando este es el único criterio para referir al paciente a cirugía.

6.1.2. Indicaciones de intervención

La cirugía urgente está indicada para pacientes con insuficiencia mitral aguda grave. En general, si la rotura del músculo papilar es la causa subyacente, es necesario reemplazar la válvula.

Las indicaciones de cirugía en la insuficiencia mitral primaria crónica se muestran en la tabla de recomendaciones y la figura 5. La cirugía está indicada para pacientes con insuficiencia mitral primaria grave y un riesgo quirúrgico aceptable según la valoración del equipo cardiológico. FEVI $\leq 60\%$, DTSVI ≥ 40 mm^{285,286},

Tabla 7

Criterios para definir la insuficiencia mitral grave basados en ecocardiografía bidimensional.

	Insuficiencia mitral primaria	Insuficiencia mitral secundaria
Cualitativos		
Morfología valvular	Velo valvular suelto o evertido, rotura de músculo papilar, retracción excesiva, perforación grande	Velos normales pero con volumen excesivo entre el anillo y los velos mitrales (<i>tenting</i>), defecto de coaptación
Área del chorro regurgitante en Doppler color	Chorro central grande ($\geq 50\%$ de la AI) o chorro excéntrico de tamaño variable que afecta a la pared	Chorro central grande ($> 50\%$ de la AI) o chorro excéntrico de tamaño variable que afecta a la pared
Zona del flujo de convergencia	Grande en toda la sístole	Grande en toda la sístole
Chorro regurgitante en Doppler de onda continua	Holosistólico/denso/triangular	Holosistólico/denso/triangular
Semicuantitativos		
Anchura de vena contracta	≥ 7 mm (≥ 8 mm en biplano)	≥ 7 mm (≥ 8 mm en biplano)
Flujo venoso pulmonar	Flujo sistólico invertido	Flujo sistólico invertido
Flujo de entrada	Onda E dominante ($> 1,2$ m/s)	Onda E dominante ($> 1,2$ m/s)
IVT mitral/IVT aórtica	$> 1,4$	$> 1,4$
Cuantitativos		
AORE (PISA 2D)	≥ 40 mm ²	≥ 40 mm ² (podría ser ≥ 30 mm ² en caso de área elíptica del orificio regurgitante)
Volumen regurgitante (ml/latido)	≥ 60 ml	≥ 60 ml (podría ser ≥ 45 ml en caso de condiciones de flujo bajo)
Fracción regurgitante	$\geq 50\%$	$\geq 50\%$
Estructurales		
Ventrículo izquierdo	Dilatado (DTSVI ≥ 40 mm)	Dilatado
Aurícula izquierda	Dilatada (diámetro ≥ 55 mm o volumen ≥ 60 ml/m ²)	Dilatada

©ESC/EACTS

2D: bidimensional; AI: aurícula izquierda; AORE: área del orificio regurgitante efectivo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; IVT: integral velocidad tiempo; PISA: área de isoconvergencia proximal.

Adaptada de Lancellotti P et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:611–644. © 2013, con autorización de Oxford University Press en representación de la Sociedad Europea de Cardiología. Reproducida de Zoghbi WA et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:303–371. © 2017, con autorización de la American Society of Echocardiography.

volumen de la AI ≥ 60 ml/m² o diámetro de la AI ≥ 55 mm^{287,288}, presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) > 50 mmHg²⁸⁹ y la nueva aparición de FA^{290,291} se han asociado con una evolución más desfavorable, por lo que se consideran indicadores de intervención independientemente del estado sintomático²⁹². En ausencia de estos criterios, la espera vigilante, idealmente en un centro especializado en valvulopatías, es una estrategia segura para los pacientes con insuficiencia mitral primaria grave.

Cuando se considere la cirugía, la reparación de la válvula mitral es la intervención quirúrgica de primera elección si se esperan resultados duraderos según la valoración del equipo cardiológico, ya que se asocia con una mayor supervivencia comparada con el reemplazo de válvula mitral^{293,294}. La insuficiencia mitral primaria causada por prolapso valvular segmentario puede repararse con bajo riesgo de recurrencia y reintervención^{294–296}. La posibilidad de reparación de válvulas reumáticas, prolapso valvular extenso y, especialmente, de la insuficiencia mitral con calcificación de valvas o calcificación extensa del anillo es mucho más compleja^{297,298}. Los pacientes que requieren una reparación mitral predeciblemente compleja deben ser intervenidos en centros con experiencia y tasas altas de reparación, mortalidad operatoria baja y datos de resultados duraderos. Cuando la reparación no sea posible, el reemplazo de la válvula mitral conservando el aparato subvalvular es la alternativa.

El implante percutáneo de válvula mitral para la insuficiencia mitral primaria grave es una alternativa segura en pacientes

con contraindicaciones para la cirugía o con riesgo quirúrgico alto^{299–302}. La reparación «borde con borde» es la técnica que acumula más experiencia, mientras que la seguridad y la eficacia de otras técnicas se han probado en series más pequeñas^{303–306}. La eficacia de nuevos sistemas de reparación «borde con borde»³⁰⁷ se está investigando en pacientes con riesgo alto en el estudio MITRA-HR (NCT03271762)³⁰⁸ y pacientes con riesgo intermedio en el estudio REPAIR-MR (NCT04198870).

Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la insuficiencia mitral primaria grave

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
La reparación de válvula mitral es la técnica quirúrgica recomendada cuando se esperen resultados duraderos ^{293–296}	I	B
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos que sean operables y no tengan riesgo alto ^{293–296}	I	B
La cirugía está indicada para pacientes asintomáticos con disfunción del VI (DTSVI ≥ 40 mm o FEVI $\leq 60\%$) ^{277,286,292}	I	B
Debe considerarse la cirugía para pacientes asintomáticos con función del VI conservada (DTSVI < 40 mm y FEVI $> 60\%$) y FA secundaria a insuficiencia mitral o hipertensión pulmonar ^c (PAPS en reposo > 50 mmHg) ^{285,289}	Ila	B

(Continuación)

Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la insuficiencia mitral primaria grave

Debe considerarse la reparación quirúrgica de la válvula mitral para los pacientes asintomáticos con riesgo bajo, FEVI > 60%, DTSVI < 40 mm ^d y dilatación de la AI significativa (índice de volumen ≥ 60 ml/m ² o diámetro ≥ 55 mm) siempre que el procedimiento se haga en un centro especializado en valvulopatías y se esperen resultados duraderos ^{285,288}	IIa	B
Puede considerarse la reparación «borde con borde» para los pacientes sintomáticos que cumplan los criterios ecocardiográficos de selección y el equipo cardiológico considere inoperables o de riesgo quirúrgico alto siempre que el procedimiento no se considere fútil ^{299–302}	IIb	B

©ESC/EACTS 2021

AI: aurícula izquierda; DTSVI: diámetro telesistólico del VI; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSi el aumento de la PAPS es la única indicación para la cirugía, la determinación debe confirmarse mediante una prueba invasiva.

^dLos valores de corte se refieren a adultos de tamaño medio y puede ser necesario adaptarlos a los pacientes con un tamaño particularmente pequeño o grande.

6.1.3. Tratamiento médico

En la insuficiencia mitral aguda se emplean nitratos y diuréticos para reducir las presiones de llenado. El nitroprusiato de sodio reduce la poscarga y la fracción regurgitante. Los inotrópicos y el balón de contrapulsación intraaórtico son útiles en caso de hipotensión e inestabilidad hemodinámica.

En la insuficiencia mitral primaria crónica con FEVI conservada, no hay datos que respalden el uso profiláctico de vasodilatadores. Para pacientes con insuficiencia cardiaca franca aplican las recomendaciones actuales sobre el tratamiento de la insuficiencia cardiaca²⁴⁷.

6.1.4. Pruebas seriadas

Los pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral grave y FEVI > 60% deben tener un seguimiento clínico y ecocardiográfico cada 6 meses, preferiblemente en un centro especializado en valvulopatías³⁰⁹. La medición de las concentraciones de BNP, la ecocardiografía de esfuerzo, la monitorización electrocardiográfica con Holter y la RMC son complementarias para el diagnóstico y la estratificación del riesgo²⁶⁸. La asociación entre la insuficiencia

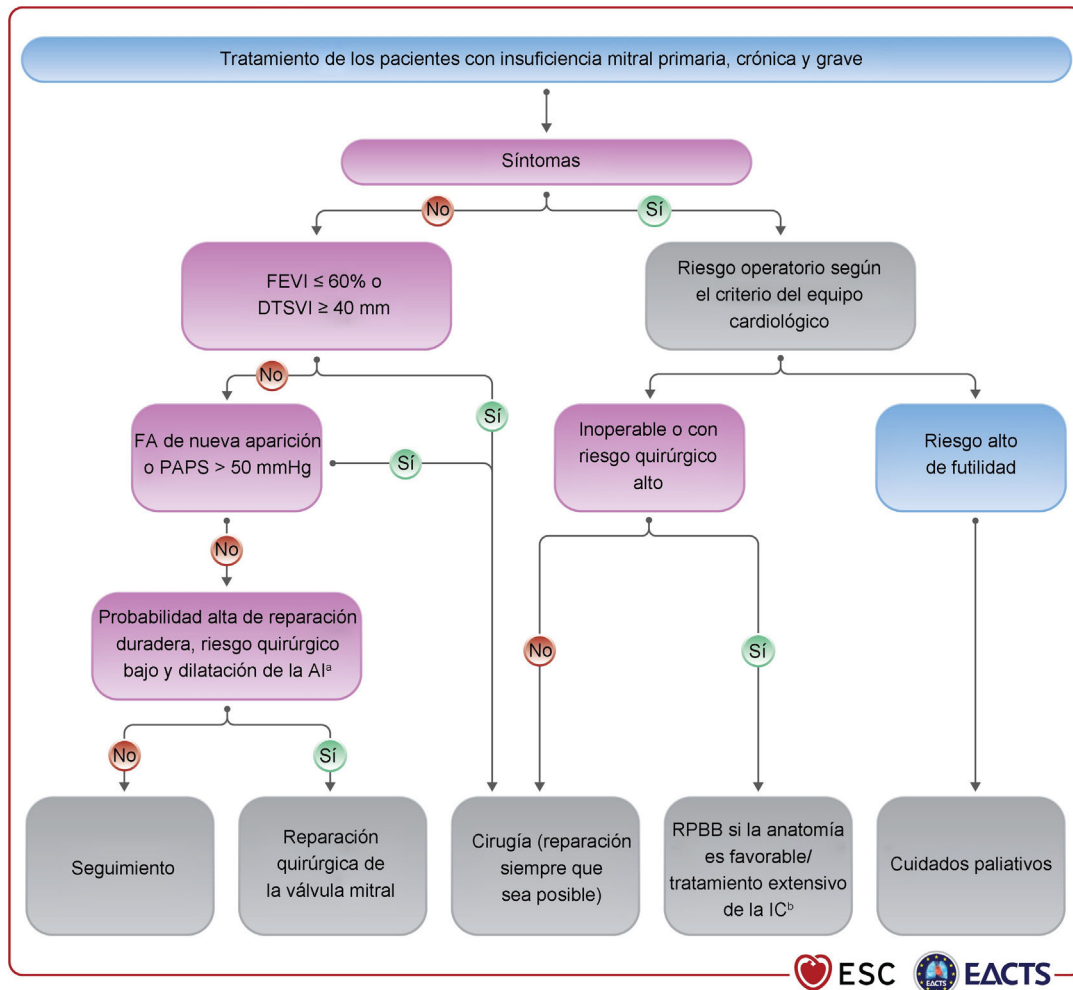


Figura 5. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia mitral primaria, crónica y grave. AI: aurícula izquierda; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; RPBB: reparación percutánea «borde con borde»; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

mitral primaria, la muerte súbita cardíaca y las arritmias ventriculares sigue siendo controvertida^{310–312}. La presencia de disyunción del anillo mitral (desplazamiento auricular anormal del punto de articulación separándose del miocardio ventricular) se ha asociado también con un aumento del riesgo de arritmias ventriculares^{310,311,313}. Curiosamente, la mayoría de estos pacientes no presentaban insuficiencia mitral grave. Para los pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral primaria grave y crecimiento progresivo del VI (DTSVI cerca de 40 mm) o disminución de la FEVI determinada en pruebas seriadas, debe valorarse la reparación quirúrgica de la válvula mitral. Los pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral moderada y función del VI conservada deben tener un seguimiento clínico anual y seguimiento ecocardiográfico cada 1 o 2 años. Tras la intervención, el seguimiento con pruebas seriadas debe centrarse en el estado funcional, la presencia de arritmias, la evaluación de la función valvular³¹⁴ y la recurrencia de la insuficiencia mitral. En cuanto a la reparación quirúrgica de la válvula mitral, los centros con alto volumen de casos han obtenido buenos resultados de durabilidad, con una tasa de recurrencia de la insuficiencia mitral moderada o grave del 12,5% a los 20 años de seguimiento²⁹⁶. Las tasas de insuficiencia mitral moderada o grave residual (23–30%) después de la reparación percutánea de la válvula mitral indican que es recomendable el seguimiento ecocardiográfico anual^{14,300,301}.

6.1.5. Grupos especiales de pacientes

Se han publicado las diferencias entre sexos en las prevalencias de las etiologías subyacentes de la insuficiencia mitral primaria y su tratamiento^{298,315,316}. A pesar de la reducción de la prevalencia de la enfermedad reumática en países occidentales, las mujeres siguen presentando tasas más altas de insuficiencia mitral reumática que los varones y nuevas etiologías, como la cardiopatía inducida por radiación, son también más frecuentes en mujeres²⁹⁷. Estas etiologías se suelen caracterizar por la calcificación grave del aparato valvular y se asocia con estenosis mitral que impide una reparación duradera. Las mujeres con insuficiencia mitral primaria referidas a tratamiento quirúrgico tienen una tasa de reparación mitral similar a la de los varones³¹⁶. Sin embargo, las mujeres a menudo presentan insuficiencia cardíaca posoperatoria, probablemente por una derivación más tardía y una enfermedad más avanzada que en los varones.

6.2. Insuficiencia mitral secundaria

En la insuficiencia mitral secundaria, las valvas y las cuerdas tendinosas son estructuralmente normales y la insuficiencia mitral se produce por un desequilibrio entre las fuerzas de cierre y de anclaje que resulta de alteraciones en la geometría del VI y la AI^{317,318}. Se observa más en la miocardiopatía dilatada o en la cardiopatía isquémica, tanto en los casos de VI muy dilatado con marcado deterioro de la función del VI como en el infarto de miocardio del segmento inferobasal aislado que conduce al anclaje de las valvas, a pesar de que el tamaño del VI y la FEVI sean casi normales. La insuficiencia mitral secundaria también puede estar causada por el crecimiento de la AI y la dilatación del anillo mitral en pacientes con FA de larga duración, cuya FEVI suele ser normal y la dilatación del VI, menos pronunciada (llamada también «insuficiencia mitral auricular funcional»)³¹⁹.

6.2.1. Evaluación

Los criterios ecocardiográficos para definir la insuficiencia mitral secundaria no son diferentes de los empleados en la

insuficiencia mitral primaria y deben aplicarse con un enfoque integral (tabla 7)^{24,268}. No obstante, hay que recordar que, cuando se cuantifique el AORE y el volumen regurgitante en la insuficiencia mitral secundaria, deben aplicarse umbrales más bajos para definir la insuficiencia mitral secundaria grave. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el volumen latido total del VI es menor y esto puede llevar a un menor volumen regurgitante estimado (< 60 ml/latido). En estas circunstancias, el cálculo de la fracción regurgitante podría ser más representativo y tiene demostradas implicaciones pronósticas³²⁰. Además, la forma de medialuna del orificio regurgitante característico de la insuficiencia mitral secundaria puede llevar a subestimar la anchura de la vena contracta y el AORE. Un AORE ≥ 30 mm² determinado por el área de isoconvergencia proximal (PISA) bidimensional probablemente corresponda a insuficiencia mitral secundaria grave, mientras que sigue siendo controvertido si un AORE ≥ 20 mm² define la insuficiencia mitral secundaria grave. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la insuficiencia mitral, aunque sea leve, se asocia con un mal pronóstico³²¹ y, según la evidencia, el tratamiento quirúrgico o percutáneo de la insuficiencia mitral secundaria moderada no parece que mejore los resultados de los pacientes^{322,323}, lo cual sustenta el cambio en la definición de la insuficiencia mitral secundaria grave. Por lo tanto, es necesario tener cuidado cuando se clasifique la insuficiencia mitral secundaria como grave con base solamente en las implicaciones pronósticas. Otros factores, como la extensión de la fibrosis miocárdica determinada por RMC, se han asociado con un mal pronóstico³²⁴. Además, en pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave, se ha demostrado que la FEVI puede llevar a errores, mientras que el *strain* longitudinal global del VI tiene un valor pronóstico adicional^{325,326}. La ecocardiografía tridimensional, la RMC y la ecocardiografía de estrés pueden ayudar a identificar a los pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave cuando la ecocardiografía bidimensional en reposo no sea concluyente^{24,268}.

6.2.2. Tratamiento médico

El tratamiento médico óptimo acorde con la guía sobre insuficiencia cardíaca²⁴⁷ es el primer paso del tratamiento de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria y debe incluir la sustitución de IECA o ARA-II por sacubitrilo-valsartán, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 o ivabradina siempre que esté indicado^{247,327}. Las indicaciones para la TRC deben evaluarse según las guías específicas²⁴⁷. Si persisten los síntomas tras la optimización del tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca, deben evaluarse las opciones de intervención de válvula mitral antes de que se produzcan un mayor deterioro de la función sistólica del VI o remodelado cardíaco.

6.2.3. Indicaciones para la intervención

La insuficiencia mitral secundaria crónica tiene un mal pronóstico^{321,328} y su tratamiento intervencionista es complejo (véanse las recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención de válvula mitral en la insuficiencia mitral secundaria crónica y grave y la figura 6). El análisis detallado de la evidencia disponible realizado por el grupo de metodología del Grupo de Trabajo se puede consultar en la sección 5 del material adicional. En este contexto, es muy importante que el equipo cardiológico tome las decisiones sobre el tratamiento. El equipo cardiológico, que incluya un especialista en insuficiencia cardíaca, debe optimizar el tratamiento médico basado en las guías de práctica clínica y valorar las indicaciones para las intervenciones

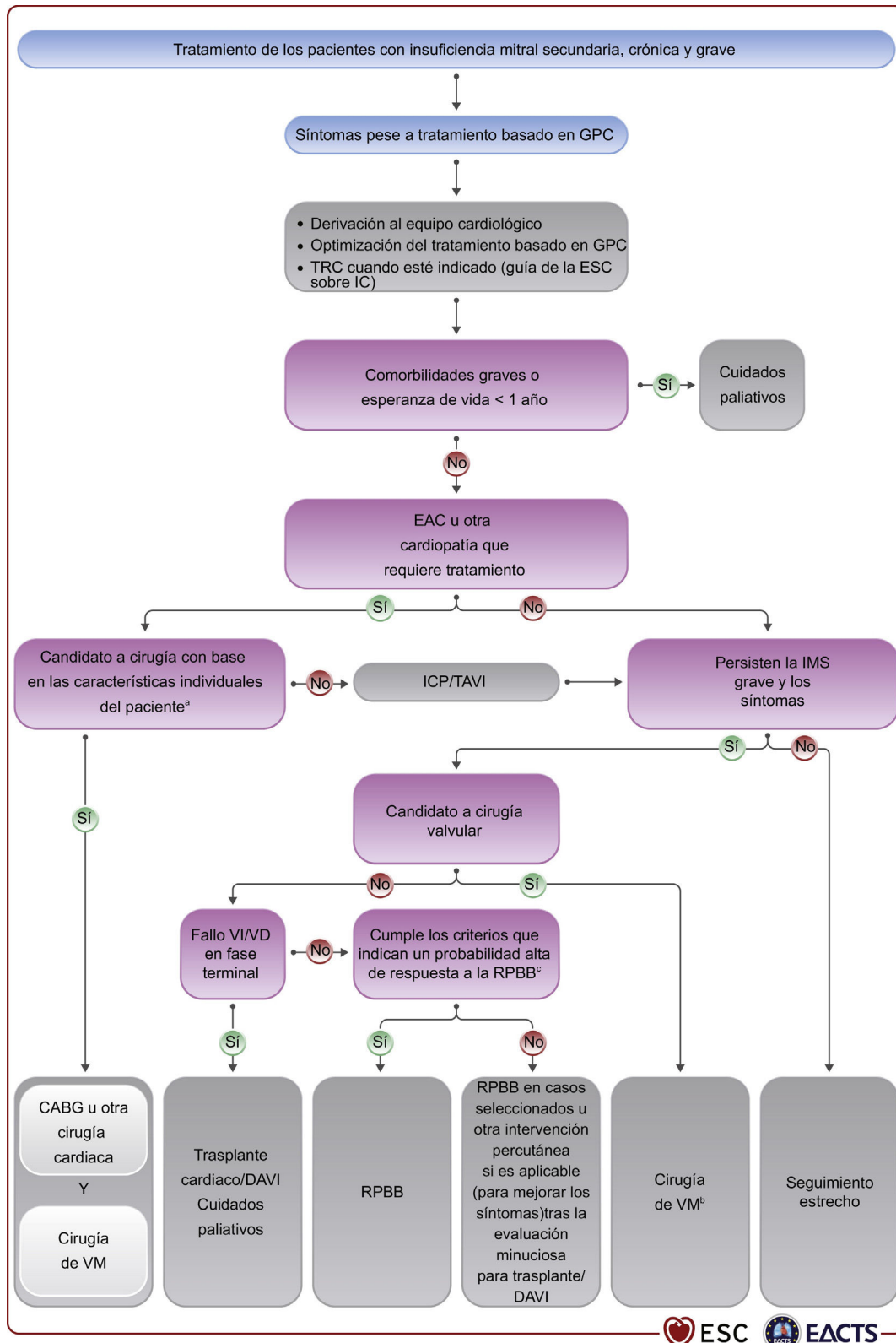


Figura 6. Tratamiento de los pacientes con insuficiencia mitral secundaria, crónica y grave. CABG: cirugía de revascularización coronaria; DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; EC: enfermedad coronaria; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPC: guías de práctica clínica; IC: insuficiencia cardíaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IMS: insuficiencia mitral secundaria; RPBB: reparación percutánea «borde con borde»; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VM: válvula mitral. ^aFEVI, riesgo quirúrgico estimado, grado de viabilidad miocárdica, anatomía coronaria/vasos diana, tipo de procedimiento concomitante necesario, candidato a RPBB, probabilidad de reparación quirúrgica duradera, necesidad de reemplazo quirúrgico de válvula mitral y experiencia del centro. ^bParticularmente cuando es necesaria la cirugía concomitante de válvula tricúspide. ^cCriterios COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation): véase la tabla 7 del material adicional.

electrofisiológicas, percutáneas y quirúrgicas, su prioridad y el orden de implementación.

Los datos a favor de la intervención quirúrgica siguen siendo insuficientes. La cirugía de válvula mitral está recomendada para los pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave sometidos a CABG u otra cirugía cardíaca^{329,330}. La estrategia quirúrgica debe adaptarse a las características de los pacientes individuales^{247,331}. Para pacientes seleccionados sin remodelado avanzado del VI, la reparación mitral con un anillo completo rígido de tamaño inferior a la válvula restaura la competencia valvular, mejora los síntomas y resulta en el remodelado inverso del VI³³¹. Se puede considerar otras técnicas valvulares o subvalvulares o el reemplazo valvular con conservación de cuerdas tendinosas para pacientes en los que se prevé el fracaso de la reparación con base en predictores ecocardiográficos³³². Aunque el reemplazo valvular evita la recurrencia de la insuficiencia mitral, esto no se traduce en mejoras del remodelado inverso del VI o la supervivencia³³³. Las indicaciones para la cirugía aislada de válvula mitral en la insuficiencia mitral secundaria son particularmente restrictivas debido al riesgo significativamente alto del procedimiento, las altas tasas de recurrencia de la insuficiencia mitral y la ausencia de un beneficio probado en supervivencia^{333–335}. En pacientes con insuficiencia mitral auricular funcional, la FEVI suele ser normal, la dilatación del VI es menos pronunciada y la dilatación del anillo mitral es el mecanismo subyacente principal. Para este subgrupo, el tratamiento con anuloplastia, a menudo junto con la ablación de la FA, puede ser más efectivo, aunque la evidencia sigue siendo escasa³¹⁹.

La reparación percutánea «borde con borde» con el sistema MitraClip es una opción de tratamiento mínimamente invasivo para la insuficiencia mitral secundaria. Dos estudios aleatorizados (COAPT y MITRA-FR)^{323,336,337} evaluaron su seguridad y su eficacia en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática e insuficiencia mitral secundaria grave persistente pese al tratamiento médico a los que el equipo cardiológico consideró inelegibles o no candidatos a cirugía (tabla 7 del material adicional). Los resultados indican que el procedimiento es seguro y efectivo para la reducción de la insuficiencia mitral secundaria en el seguimiento a los 3 años³³⁸. Sin embargo, en el estudio MITRA-FR^{323,336}, el implante del dispositivo MitraClip no tuvo un impacto en la variable principal compuesta de mortalidad por cualquier causa u hospitalización por insuficiencia cardíaca a los 12 meses y a los 2 años, comparado con el tratamiento médico basado en las guías de práctica clínica. En el estudio COAPT³³⁷, el implante de MitraClip redujo sustancialmente la variable principal de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y otras variables secundarias preespecificadas, incluida la mortalidad por cualquier causa a los 2 años.

Los subanálisis del estudio COAPT confirman la respuesta positiva a la reparación percutánea «borde con borde» de varios subgrupos de pacientes^{339–343}, mientras que el efecto del tratamiento intervencionista fue neutro en todos los subgrupos del subanálisis ecocardiográfico del estudio MITRA-FR³⁴⁴.

Los resultados divergentes de estos 2 estudios han generado un gran debate. Las divergencias podrían explicarse en parte por el efecto del tamaño de los estudios, las diferencias de diseño, la selección de pacientes, la evaluación ecocardiográfica de la gravedad de la insuficiencia mitral secundaria, el uso de tratamiento médico y factores técnicos. Los pacientes del estudio COAPT tenían insuficiencia mitral secundaria de mayor gravedad (AORE, 41 ± 15 frente a 31 ± 10 mm²) y menos dilatación del VI (volumen telediastólico del VI medio indexado, 101 ± 34 frente a 135 ± 35 ml/m²), que los incluidos en el estudio MITRA-FR. Quizá como reflejo de la mayor gravedad de la insuficiencia mitral secundaria en relación con las dimensiones del VI (insuficiencia mitral «desproporcionada»), la reparación percutánea «borde con borde» fue más beneficiosa para los pacientes del estudio COAPT en

reducción de la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca³⁴⁵.

Son necesarios más estudios para identificar a los pacientes que obtendrían mayor beneficio de la reparación percutánea «borde con borde».

Por lo tanto, debe considerarse la reparación percutánea «borde con borde» para pacientes con insuficiencia mitral secundaria seleccionados que cumplan los criterios de inclusión del estudio COAPT^{346–348}, reciban tratamiento médico óptimo supervisado por un especialista en insuficiencia cardíaca y tengan características lo más similares posible a los pacientes incluidos en el estudio. Debe intentarse siempre la optimización de los resultados del procedimiento. Además, la reparación percutánea «borde con borde» podría considerarse para pacientes seleccionados que no cumplen los criterios del estudio COAPT a fin de mejorar los síntomas y la calidad de vida^{349–353}. Para pacientes con insuficiencia mitral secundaria menos grave (AORE < 30 mm²) y dilatación o disfunción avanzada del VI, no se ha probado el beneficio pronóstico del implante de MitraClip^{323,354,355}. Los pacientes con insuficiencia ventricular izquierda o derecha muy avanzada que no tienen opción de revascularización podrían beneficiarse más del trasplante cardíaco o el implante de un dispositivo de asistencia ventricular. Por lo general, no se considera que la intervención valvular sea una opción cuando la FEVI es < 15%²⁴⁷.

El tratamiento de la insuficiencia mitral secundaria isquémica moderada para los pacientes sometidos a CABG sigue siendo objeto de debate^{322,330}. Es más probable considerar la cirugía en caso de viabilidad miocárdica y comorbilidad baja. La presencia de disnea inducida por el ejercicio y un aumento significativo de la insuficiencia mitral y la PAPS favorecen la indicación de cirugía combinada.

Aparte de la reparación percutánea «borde con borde», hay otros dispositivos de reparación o reemplazo de válvula mitral en estudio, pero los datos clínicos todavía son escasos.

Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención de válvula mitral en la insuficiencia mitral secundaria, crónica y grave^a

Recomendaciones	Clase ^b	Nivel ^c
La cirugía o la intervención valvular percutánea está indicada solo para pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave que siguen sintomáticos pese al tratamiento médico óptimo basado en las GPC (incluida la TRC si está indicada); y un equipo cardiológico estructurado y colaborativo debe tomar la decisión sobre el tratamiento ^{247,323,336,337}	I	B
Pacientes con enfermedad coronaria u otra cardiopatía concomitante que requiere tratamiento		
La cirugía valvular está indicada para pacientes sometidos a CABG u otra cirugía cardíaca ^{329,330,333}	I	B
Para pacientes sintomáticos que no son candidatos a cirugía según el criterio del equipo cardiológico basado en características individuales ^d , debe considerarse la ICP (y el TAVI), posiblemente seguida de reparación percutánea «borde con borde» (en caso de que persista la insuficiencia mitral secundaria grave)	Ila	C
Pacientes sin enfermedad coronaria u otra cardiopatía concomitante que requiera tratamiento		
Debe considerarse la reparación percutánea «borde con borde» para los pacientes sintomáticos seleccionados que no son candidatos a cirugía y cumplen los criterios que indican mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento ^{337,338,356,357,e}	Ila	B

(Continuación)

Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención de válvula mitral en la insuficiencia mitral secundaria, crónica y grave^a

Puede considerarse la cirugía valvular para pacientes sintomáticos valorados aptos para cirugía por el equipo cardiológico	I lb	C
Para los pacientes sintomáticos con riesgo alto que no son candidatos a cirugía y no cumplen los criterios que indican una probabilidad alta de respuesta a la reparación percutánea «borde con borde», el equipo cardiológico puede considerar este procedimiento u otra intervención percutánea, si es aplicable, tras evaluar minuciosamente la posible necesidad de trasplante cardíaco o implante de un dispositivo de asistencia ventricular ^e	I lb	C

©ESC/EACTS 2021

2D: bidimensional; AORE: área del orificio regurgitante efectivo; CABG: cirugía de revascularización coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPC: guías de práctica clínica; ICP: intervención coronaria percutánea; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TRC: terapia de resincronización cardíaca. ^aVéase la [tabla 7](#) para la cuantificación de la insuficiencia mitral secundaria (un AORE ≥ 30 mm² determinado por el área isoconvergencia proximal 2D probablemente se corresponda con insuficiencia mitral secundaria grave). La cuantificación de la gravedad se debe hacer siempre con el paciente en tratamiento óptimo basado en las GPC.

^bClase de recomendación.

^cNivel de evidencia.

^dFEVI, viabilidad miocárdica, anatomía coronaria y vasos diana, tipo de procedimiento concomitante necesario, elegibilidad para reparación «borde con borde», probabilidad de reparación percutánea duradera, necesidad de reemplazo quirúrgico de válvula aórtica, experiencia del centro.

^eCriterios del estudio COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation); véase la [tabla 7](#) del material adicional.

7. ESTENOSIS MITRAL

En la mayoría de los casos, la etiología de la estenosis mitral es reumática o degenerativa. La fiebre reumática es la causa más frecuente de estenosis mitral en todo el mundo. Su prevalencia ha disminuido notablemente en países industrializados, pero sigue siendo un importante problema de salud en países en desarrollo y afecta a pacientes jóvenes^{2,267,358}. La estenosis mitral degenerativa relacionada con la calcificación anular es una afección diferente y su prevalencia aumenta significativamente con la edad^{359,360}. Ambos tipos de estenosis mitral son más frecuentes en mujeres³⁶¹. En casos raros, la estenosis mitral causada por rigidez valvular sin fusión de las comisuras puede estar relacionada con la radiación torácica, el síndrome carcinoide o enfermedades metabólicas hereditarias.

7.1. Estenosis mitral reumática

7.1.1. Evaluación

La estenosis mitral clínicamente significativa se define como un área valvular mitral (AVM) $\leq 1,5$ cm². La fusión de las comisuras con engrosamiento del velo posterior es el mecanismo más importante de la estenosis. La ecocardiografía es el método preferido para el diagnóstico, la evaluación de la gravedad y las consecuencias hemodinámicas de la estenosis mitral. El área valvular calculada mediante planimetría bidimensional es la medida de referencia de la gravedad de la estenosis mitral, mientras que el gradiente transvalvular y las presiones pulmonares reflejan sus consecuencias y tienen un valor pronóstico³⁶². La ETT tridimensional puede tener un valor diagnóstico adicional.

Tabla 8

Contraindicaciones para la comisurotomía mitral percutánea en la estenosis mitral reumática.

Contraindicaciones
Área valvular mitral ^a > 1,5 cm ²
Trombo en aurícula izquierda
Insuficiencia mitral mayor que leve
Calcificación grave o bicomisural
Ausencia de fusión comisural
Valvulopatía aórtica grave concomitante o estenosis e insuficiencia tricuspídea graves combinadas que requieren cirugía
Enfermedad coronaria concomitante que requiere cirugía

©ESC/EACTS 2021

^aPuede considerarse la comisurotomía mitral percutánea para pacientes con un área valvular > 1,5 cm² y síntomas que no pueden explicarse por otra causa, siempre que la anatomía sea favorable.

El ETT suele proporcionar suficiente información para el tratamiento habitual. Se han desarrollado distintos sistemas de puntuación para ayudar a evaluar la viabilidad de la comisurotomía mitral percutánea (CMP) (véase la [tabla 8](#) del material adicional)^{363–365}. Se debe hacer un estudio con ETE para descartar trombos en la AI antes de la CMP o después de un episodio embólico y para obtener información detallada de la anatomía valvular (comisuras y aparato subvalvular) antes de la intervención cuando la ETT no sea óptima. La prueba de estrés está indicada para pacientes sin síntomas o con síntomas equívocos o discordantes con la gravedad de la estenosis mitral. La ecocardiografía de esfuerzo puede proporcionar información objetiva cuando se evalúen los cambios en el gradiente transmitral y la presión arterial pulmonar y es superior a la ecocardiografía de estrés con dobutamina. Además, la ecocardiografía tiene un papel importante en la monitorización periprocedimiento de la CMP y el seguimiento.

7.1.2. Indicaciones para la intervención

El tipo de tratamiento (CMP o cirugía), así como el momento más adecuado para llevarlo a cabo, debe decidirse basándose en las características clínicas, la anatomía de la válvula y el aparato subvalvular y la experiencia del centro^{366–369}. En general, la indicación de intervención debe limitarse a los pacientes con estenosis mitral reumática clínicamente significativa (de moderada a grave; área valvular $\leq 1,5$ cm²), para los que el tratamiento con CMP ha tenido un impacto muy importante. En países desarrollados, donde la incidencia de la fiebre reumática y el número de CMP son bajos, el tratamiento lo deben hacer operadores experimentados en centros especializados para mejorar la seguridad y las tasas de éxito de los procedimientos³⁶⁶. Se debe hacer un esfuerzo para aumentar la disponibilidad de la CMP en países en desarrollo, donde el acceso a este tratamiento está limitado por motivos económicos²⁶⁷. Debe considerarse la CMP como tratamiento inicial para pacientes seleccionados con calcificación o afectación del aparato subvalvular leve o moderada pero que, por lo demás, tengan características clínicas favorables³⁶⁰.

El tratamiento de la estenosis mitral reumática clínicamente significativa se resume en la [figura 7](#); las indicaciones y contraindicaciones para la CMP se encuentran a continuación en la tabla de recomendaciones y la [tabla 8](#).

Recomendaciones sobre las indicaciones para la comisurotomía mitral percutánea y la cirugía de válvula mitral en la estenosis mitral clínicamente relevante (moderada o grave; área valvular $\leq 1,5 \text{ cm}^2$)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
La CMP está indicada para pacientes sintomáticos sin características desfavorables ^c para este procedimiento ^{360,363–365,367}	I	B
La CMP está recomendada para todo paciente sintomático con contraindicaciones o alto riesgo quirúrgico	I	C
La cirugía de válvula mitral está indicada para pacientes sintomáticos que no son candidatos a CMP, siempre que no se considere un procedimiento fútil.	I	C
Debe considerarse la CMP como tratamiento inicial para pacientes sintomáticos con anatomía subóptima pero sin características clínicas desfavorables para este procedimiento ^c	IIa	C
Debe considerarse la CMP para pacientes asintomáticos sin características clínicas y anatómicas desfavorables para este procedimiento ^c y: <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo tromboembólico alto (antecedente de embolia sistémica, contraste denso espontáneo en la AI, FA de nueva aparición o paroxística, o • Riesgo alto de descompensación hemodinámica (presión pulmonar sistólica en reposo $> 50 \text{ mmHg}$, necesidad de cirugía no cardíaca mayor, deseo de gestación) 	IIa	C

©ESC/EACTS 2021

AI: aurícula izquierda; AVM: área valvular mitral; CMP: comisurotomía mitral percutánea; FA: fibrilación auricular; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLas características desfavorables para CMP se pueden definir como la presencia de varias de las siguientes características. Características clínicas: edad avanzada, comisurotomía previa, NYHA IV, FA permanente e hipertensión pulmonar grave. Características anatómicas: puntuación ecocardiográfica > 8 , puntuación de Cormier 3 (cualquier grado de calcificación de la válvula mitral determinada por fluoroscopia), AVM muy pequeña e insuficiencia tricuspídea grave. Para la definición de estas escalas, véase la [tabla 8](#) del material adicional.

7.1.3. Tratamiento médico

El tratamiento con diuréticos, bloqueadores beta, digoxina, bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos e ivabradina puede mejorar los síntomas. La anticoagulación con un antagonista de la vitamina K (AVK) con un INR entre 2 y 3 está indicada para los pacientes con FA. Los pacientes con estenosis mitral moderada o grave y FA deben recibir anticoagulación con un AVK, en lugar de NACO, ya que actualmente no hay evidencia firme que respalde la prescripción de NACO en este contexto³⁷⁰ y se esperan resultados de un ensayo controlado aleatorizado (INVIC-TUS VKA, NCT 02832544). La cardioversión y el aislamiento de venas pulmonares no están indicados antes de la intervención en pacientes con estenosis mitral significativa, ya que no restauran el ritmo sinusal de modo duradero. Si la FA ha comenzado recientemente y la dilatación de la AI es solo moderada, la cardioversión se debe llevar a cabo pronto tras una intervención eficaz; debe considerarse también para pacientes con estenosis mitral no grave. El tratamiento con amiodarona es muy efectivo para mantener el ritmo sinusal tras la cardioversión. Para los pacientes en ritmo sinusal, la anticoagulación oral está indicada si hay antecedentes de embolia sistémica o cuando se localicen trombos en la AI y también debe considerarse cuando la ETE muestre denso ecocontraste espontáneo o dilatación de la AI (diámetro en modo M $> 50 \text{ mm}$ o volumen de la AI $> 60 \text{ ml/m}^2$).

7.1.4. Pruebas seriadas

Los pacientes asintomáticos con estenosis mitral clínicamente significativa deben tener un seguimiento clínico y ecocardiográfico anual y a intervalos más largos (2 o 3 años) cuando la estenosis sea moderada. El seguimiento de los pacientes tras una CMP eficaz es similar al de los pacientes asintomáticos y debe ser más frecuente si se produce reestenosis asintomática.

7.1.5. Grupos especiales de pacientes

Cuando se produce reestenosis sintomática después de la comisurotomía quirúrgica o percutánea, la reintervención en la mayoría de los casos requiere reemplazo valvular, aunque la CMP se puede considerar para pacientes seleccionados con características favorables si el mecanismo predominante de la reestenosis es la fusión comisural³⁶⁹. Para los pacientes con estenosis mitral reumática grave combinada con valvulopatía aórtica grave, la cirugía es preferible siempre que no esté contraindicada. El tratamiento de los pacientes con contraindicaciones para la cirugía es difícil y requiere la evaluación integral e individualizada del equipo cardiológico. En los casos de estenosis mitral grave asociada con valvulopatía aórtica moderada, se puede hacer la CMP para posponer el tratamiento quirúrgico de ambas válvulas. Para pacientes con insuficiencia tricuspídea grave, se puede considerar la CMP para pacientes seleccionados en ritmo sinusal, con dilatación auricular moderada e insuficiencia tricuspídea grave secundaria a hipertensión pulmonar. En otros casos es preferible la cirugía de las 2 válvulas³⁷¹.

Para los pacientes ancianos con estenosis mitral reumática y riesgo quirúrgico alto, la CMP es una opción útil, aunque solo sea paliativa^{364,367,368}. El tratamiento de los pacientes con estenosis mitral grave de gradiente bajo (AVM $\leq 1,5 \text{ cm}^2$, gradiente medio $< 10 \text{ mmHg}$) es complejo, ya que estos pacientes suelen tener una edad más avanzada y una anatomía menos adecuada³⁷².

7.2. Estenosis mitral degenerativa con calcificación anular

La calcificación del anillo mitral es una entidad diferenciada que se distingue de la estenosis mitral reumática. Por lo general, estos pacientes son ancianos y pueden presentar comorbilidades importantes, incluso otras valvulopatías. El pronóstico suele ser desfavorable debido al perfil de riesgo alto y las dificultades técnicas por la calcificación anular³⁷³. Entre el 9 y el 15% de la población general puede tener calcificación del anillo mitral, con mayor frecuencia ancianos (40%)^{67,374–376}. Además, casi la mitad de los pacientes con estenosis aórtica tratados con TAVI tienen calcificación del anillo mitral y la enfermedad es grave en el 9,5% de los casos^{359,377}. La calcificación del anillo mitral puede producir estenosis mitral (más frecuente), insuficiencia mitral o ambas.

7.2.1. Evaluación

En pacientes con estenosis mitral degenerativa y calcificación anular, la evaluación ecocardiográfica de la gravedad es compleja y los parámetros empleados habitualmente no están validados. La planimetría es menos fiable debido a la presencia de calcio difuso y la irregularidad del orificio. El gradiente transmitral medio tiene demostrado valor pronóstico³⁷⁸. Para la evaluación de la gravedad antes de indicar una intervención, es necesario tener en cuenta las anomalías de la AI y el grado de distensibilidad del VI. En caso de plantearse una intervención, la ecocardiografía sirve para la evaluación inicial y la TC para evaluar el grado y la localización de la calcificación, además de la viabilidad del procedimiento³⁷⁹.

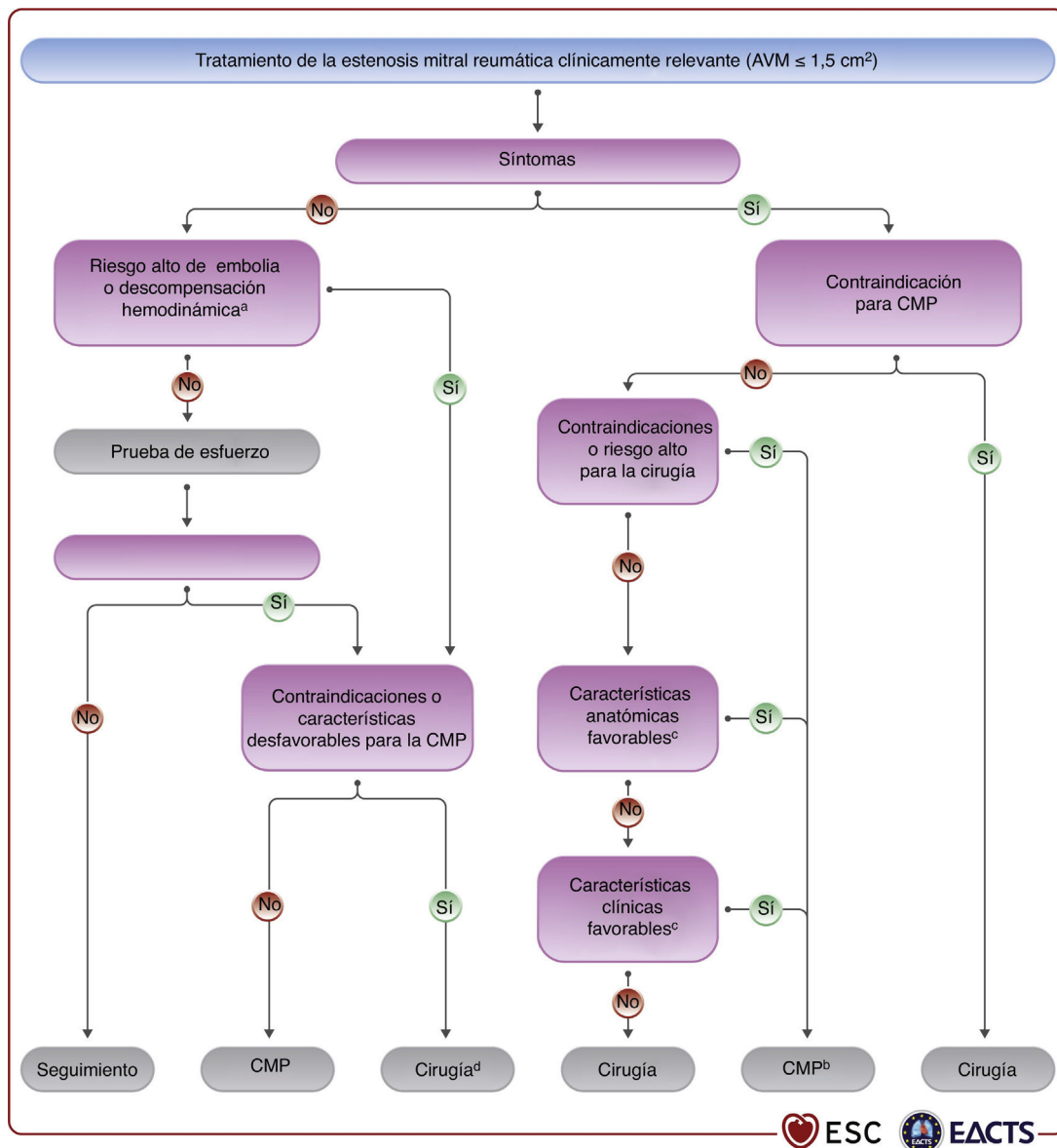


Figura 7. Tratamiento de la estenosis mitral reumática clínicamente relevante ($AVM \leq 1,5 \text{ cm}^2$). AI: aurícula izquierda; AVM: área valvular mitral; CMP: comisurotomía mitral percutánea; CNC: cirugía no cardíaca; FA: fibrilación auricular.

^aRiesgo tromboembólico alto: antecedente de embolia sistémica, contraste espontáneo denso en la AI, FA de nueva aparición. Riesgo alto de descompensación hemodinámica: presión pulmonar sistólica $> 50 \text{ mmHg}$ en reposo, necesidad de CNC mayor, deseo de gestar.

^bPara los pacientes con contraindicaciones para la CMP, puede considerarse la comisurotomía quirúrgica si la realiza un equipo quirúrgico con experiencia.

^cVéanse las recomendaciones sobre las indicaciones de CMP y cirugía valvular mitral en la estenosis mitral clínicamente significativa en la sección 7.2.

^dCirugía si los síntomas se presentan con un nivel bajo de ejercicio y el riesgo operatorio es bajo.

7.2.2. Indicaciones para la intervención

Las estrategias de tratamiento, incluidas las intervenciones percutáneas y quirúrgicas, tienen un riesgo alto y no hay evidencia firme de estudios aleatorizados sobre sus resultados. Incluso en caso de que el procedimiento tenga éxito y se reduzca el gradiente transvalvular, la presión en la aurícula izquierda puede seguir siendo alto a causa de la baja distensibilidad de la AI y el VI.

En pacientes ancianos con estenosis mitral degenerativa y calcificación anular, la cirugía presenta dificultades técnicas y tiene un riesgo alto³⁸⁰. Dado que en estos casos no hay fusión comisural, la estenosis mitral degenerativa no se puede tratar mediante CMP³⁵⁹. Para los pacientes sintomáticos inoperables pero con

anatomía adecuada, estudios preliminares muestran que el implante valvular percutáneo (mediante una prótesis de TAVI montada invertida sobre un balón expandible en posición mitral) es factible en pacientes con estenosis mitral grave seleccionados, siempre que lo lleve a cabo un operador experimentado tras una planificación cuidadosa mediante pruebas de imagen multimodal³⁷⁹. Hasta ahora, la serie más grande solo incluyó a 116 pacientes³⁸¹. No obstante, la mortalidad intraoperatoria es alta, particularmente debido al riesgo de obstrucción del TSVI, y los resultados a medio plazo son menos favorables que en las intervenciones mitrales «válvula en válvula»^{382,383}. Las series de casos más recientes muestran mejores resultados debido a una mejor selección de los pacientes y al uso de vías de acceso

diferentes, además de medidas concomitantes o preventivas, como la ablación septal con alcohol³⁸⁴ o la laceración/resección de la valva anterior^{385–387}.

Recientemente, una serie de casos preliminar ha indicado que el reemplazo percutáneo de la válvula mitral con una prótesis específicamente diseñada para este fin es factible y puede mejorar los síntomas³⁸⁸.

8. INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

La insuficiencia tricuspídea moderada o grave está presente en el 0,55% de la población general, su prevalencia aumenta con la edad y afecta a alrededor del 4% de los pacientes de 75 años o más³⁸⁹. En más del 90% de los casos, la etiología es secundaria a la dilatación del VD por sobrecarga de presión o volumen o la dilatación de la aurícula derecha y el anillo tricuspídeo debido a FA crónica. La insuficiencia tricuspídea secundaria se asocia en la mayoría de los casos con valvulopatía izquierda o disfunción miocárdica, mientras que es aislada en el 8,1% de los pacientes y tiene relación independiente con la mortalidad³⁸⁹. La insuficiencia tricuspídea secundaria puede aparecer también tardíamente después de la cirugía valvular izquierda^{390,391}.

Entre las causas de la insuficiencia tricuspídea primaria, están la endocarditis infecciosa (especialmente en adictos a drogas por vía parenteral), la cardiopatía reumática, el síndrome carcinoide, la enfermedad mixomatosa, la fibrosis endomiocárdica, la displasia valvular congénita (p. ej., la anomalía de Ebstein), el traumatismo torácico y el daño valvular iatrogénico.

La FA induce el remodelado anular incluso en ausencia de enfermedad del corazón izquierdo³⁹². Los electrodos de los dispositivos cardiacos producen insuficiencia tricuspídea progresiva en un 20–30% de los pacientes^{393–395} y predice su progresión con el tiempo³⁹⁶.

En pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI reducida, la insuficiencia tricuspídea secundaria es un hallazgo frecuente y un predictor independiente de los resultados clínicos³⁹⁷.

8.1. Evaluación

La insuficiencia tricuspídea debe evaluarse en primer lugar mediante ecocardiografía. En la insuficiencia tricuspídea primaria, pueden identificarse anomalías específicas de la válvula. En la insuficiencia tricuspídea secundaria se debe medir la dilatación anular, las dimensiones del VD y la aurícula derecha, además de la función del VD, debido a su relevancia pronóstica³⁹⁸. En servicios con experiencia se puede considerar la determinación del *strain* del VD²⁷ o la medición tridimensional de los volúmenes del VD^{399,400} para superar las limitaciones de los índices convencionales empleados para determinar la función del VD¹⁰². Cuando esté disponible, la RMC es la técnica preferida para evaluar el VD⁴⁰⁰ debido a su gran precisión y su reproducibilidad⁴⁰¹.

La evaluación ecocardiográfica de la gravedad de la insuficiencia cardiaca se basa en la integración de múltiples parámetros cualitativos y cuantitativos (tabla 9). Debido a que el orificio regurgitante tiene una morfología no circular y tridimensional, debe evaluarse el ancho de la vena contracta en biplano, además de las mediciones bidimensionales convencionales⁴⁰². Igualmente, mediante el método PISA se puede subestimar la gravedad de la insuficiencia tricuspídea⁴⁰³. En caso de hallazgos contradictorios, se puede evaluar el área tridimensional de la vena contracta, aunque se han propuesto distintos valores de corte^{402,404–406}. Recientemente se ha propuesto un nuevo sistema de gradación que incluye 2 grados nuevos («masivo» y «torrencial»)⁴⁰⁷ que se han empleado en estudios clínicos sobre intervenciones

Tabla 9

Criterios ecocardiográficos para establecer la gravedad de la insuficiencia tricuspídea.

Cualitativos	
Morfología tricuspídea	Anormal/velo valvular suelto o evertido
Flujo del chorro regurgitante (Doppler color)	Chorro central muy grande o chorro excéntrico que incide en la pared ^a
Señal Doppler de onda continua del chorro regurgitante	Densa/triangular con pico prematuro
Semicuantitativos	
Anchura de vena contracta	> 7 mm ^{a,b}
Radio de PISA	> 9 mm ^c
Flujo en venas hepáticas ^c	Flujo sistólico invertido
Flujo de entrada	Onda E dominante ≥ 1 m/s ^d
Cuantitativos	
AORE	≥ 40 mm ²
Volumen regurgitante	≥ 45 ml/latido
Dilatación de cámaras o vasos cardiacos	VD, aurícula derecha, vena cava inferior

AORE: área del orificio regurgitante efectivo; PISA: área de isocovergencia proximal; VD: ventrículo derecho.

^a A un límite de Nyquist de 50–60 cm/s.

^b Preferiblemente biplanar.

^c Un cambio en el límite Nyquist basal de 28 cm/s.

^d En ausencia de otras causas para la presión elevada de la aurícula derecha.

percutáneas^{408,409}. Sus resultados muestran un valor pronóstico adicional de estos nuevos grados en cuanto a la mortalidad y las rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en pacientes con enfermedad avanzada^{410–412}.

Alternativamente, calcular el volumen regurgitante tricuspídeo mediante RMC puede ser útil.

Por último, la estimación de las presiones pulmonares mediante el gradiente Doppler puede no ser posible o subestimar la gravedad de la hipertensión pulmonar en presencia de insuficiencia tricuspídea grave, lo cual justifica el cateterismo cardiaco para evaluar las resistencias vasculares pulmonares⁴¹³.

8.2. Indicaciones para la intervención

La insuficiencia tricuspídea grave se asocia con supervivencia más corta^{389,414–416} y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca^{397,417}. En la práctica clínica, las intervenciones de válvula tricuspídea están infrutilizadas y frecuentemente se hacen demasiado tarde^{418–420}. La intervención en el momento adecuado es crucial para evitar un daño irreversible del VD y el fracaso orgánico, con el consecuente aumento del riesgo quirúrgico^{421,422} (véase la tabla de recomendaciones sobre las indicaciones de intervención en la valvulopatía tricuspídea en la sección 9 y la figura 8).

La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos con insuficiencia tricuspídea primaria grave. Para pacientes seleccionados asintomáticos o con síntomas leves que son candidatos a cirugía, debe considerarse la intervención si se observa dilatación o deterioro de la función del VD, aunque hasta ahora no se han definido umbrales precisos.

Según datos de estudios observacionales, en pacientes con insuficiencia tricuspídea secundaria la reparación de esta debe

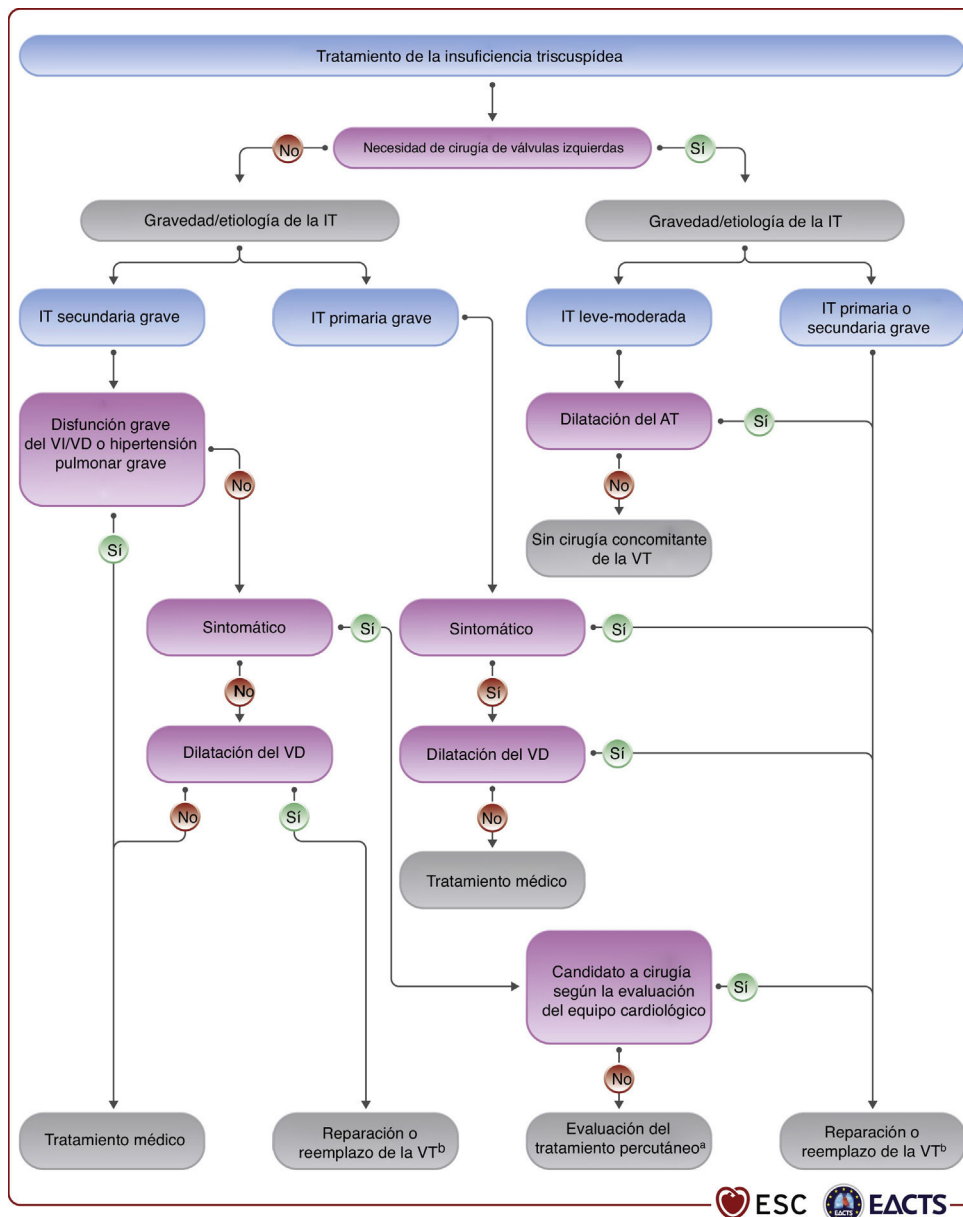


Figura 8. Tratamiento de la insuficiencia tricuspídea. AT: anillo tricuspídeo; IT: insuficiencia tricuspídea; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VT: válvula tricuspíde.

^aUn equipo cardiológico con experiencia en el tratamiento de la válvula tricuspíde evalúa la viabilidad anatómica para el tratamiento percutáneo incluyendo localización del chorro, defecto de coaptación, velo valvular suelto y posible interferencia con electrodos de marcapasos.

^bReemplazo cuando no sea posible la reparación.

plantearse sin restricciones durante la cirugía de valvulopatías izquierdas, ya que no aumenta el riesgo quirúrgico, favorece el remodelado inverso del VD y mejora el estado funcional si hay dilatación anular, incluso en ausencia de insuficiencia tricuspídea grave^{423–427}.

El beneficio de la corrección quirúrgica de la insuficiencia tricuspídea secundaria aislada, comparada con el tratamiento médico, no está claramente establecido⁴²⁸ y tiene un riesgo no despreciable de morbilidad periprocedimiento cuando se hace demasiado tarde^{429–432}. Sin embargo, para pacientes seleccionados cuidadosamente, la cirugía puede ser segura y proporcionar una buena supervivencia a largo plazo^{418,433}. Por lo tanto, la cirugía se debe considerar pronto para pacientes seleccionados sintomáticos candidatos a cirugía y también para asintomáticos o

con síntomas leves que presenten dilatación del VD e insuficiencia tricuspídea grave. Aunque un desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) < 17 mm se ha asociado con un peor pronóstico en pacientes con insuficiencia tricuspídea secundaria^{398,434}, no se han definido los umbrales de gravedad de la disfunción del VD que indicarían la futilidad de la intervención.

La reoperación de la válvula tricuspíde en los casos de insuficiencia tricuspíde secundaria de nueva aparición o persistente después de la cirugía de lado izquierdo implica un riesgo quirúrgico alto, posiblemente debido a una indicación tardía del tratamiento y, consecuentemente, a un peor estado clínico de los pacientes⁴³⁵. Para mejorar el pronóstico de estos pacientes debe considerarse el tratamiento de la insuficiencia tricuspídea grave incluso para pacientes asintomáticos si hay signos de dilatación o

deterioro de la función del VD (tras excluir disfunción valvular izquierda disfunción grave del VD o el VI y enfermedad vascular pulmonar o hipertensión pulmonar graves).

Siempre que sea posible, la anuloplastia con prótesis anular es preferible al reemplazo valvular^{423,430,436}, que solo debe considerarse cuando haya engrosamiento de las valvas y dilatación grave del anillo. En presencia de electrodos de dispositivos, la técnica quirúrgica debe adaptarse a la patología del paciente y la experiencia del cirujano⁴³⁷.

Las intervenciones percutáneas de la válvula tricúspide (IPVT) están en fase de desarrollo clínico. Los primeros datos de registros y estudios demuestran que es factible reducir la insuficiencia tricuspídea mediante distintos sistemas que permiten la aproximación de los velos^{408,438–440}, la anuloplastia directa^{409,441} o el reemplazo valvular^{442–444} con la consiguiente mejoría sintomática y hemodinámica^{445,446}. En un análisis ajustado por *propensity score* que comparó el tratamiento médico con el intervencionista, la mortalidad por cualquier causa y los reingresos al año fueron menos en el grupo de tratamiento intervencionista⁴⁴⁷. Varios estudios en curso investigan la eficacia del IPVT frente al tratamiento médico.

Por lo tanto, en centros especializados en valvulopatías, el equipo cardiológico puede considerar la IPVT para pacientes sintomáticos, inoperables y con una anatomía adecuada en los que cabe esperar una mejoría sintomática o pronóstica. Para la evaluación anatómica completa, la ETE y la TC son las técnicas preferidas debido a su mayor resolución espacial^{448,449}.

8.3. Tratamiento médico

Los diuréticos son útiles en presencia de insuficiencia cardiaca derecha. Para contrarrestar la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona asociada con la congestión hepática, puede considerarse la adición de un antagonista de la aldosterona²⁴⁷. El tratamiento de la hipertensión pulmonar está indicado en casos específicos. El control del ritmo puede ayudar a reducir la insuficiencia tricuspídea y contener la dilatación anular en pacientes con FA crónica, aunque los datos a este respecto son insuficientes⁴⁵⁰. En cualquier caso en ausencia de disfunción avanzada del VD o hipertensión pulmonar grave, ninguno de los tratamientos mencionados debe retrasar la derivación de los pacientes a tratamiento quirúrgico o percutáneo.

9. ESTENOSIS TRICUSPÍDEA

La estenosis tricuspídea suele aparecer combinada con insuficiencia tricuspídea y en la mayoría de los casos es de origen reumático. Por ello, se suele asociar con lesiones de válvulas izquierdas, particularmente con estenosis mitral. Es raro que se produzca por otras causas, como valvulopatías congénitas, síndrome carcinoide o valvulopatías inducidas por fármacos, enfermedad de Whipple, endocarditis o tumores grandes en la aurícula derecha.

9.1. Evaluación

La ecocardiografía es la técnica que aporta la información más útil. La estenosis tricuspídea suele estar enmascarada y requiere una evaluación minuciosa. La evaluación ecocardiográfica de la anatomía valvular y del aparato subvalvular es importante para determinar la posibilidad de reparación de la válvula. Aunque no existe una clasificación aceptada universalmente para definir la gravedad de la estenosis tricuspídea, un gradiente transvalvular

medio ≥ 5 mmHg con una frecuencia cardiaca normal se considera indicativo de estenosis tricuspídea clínicamente significativa³⁶².

9.2. Indicaciones para la intervención

La intervención de la válvula tricúspide se suele hacer al mismo tiempo que la de válvulas izquierdas en pacientes que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento médico. Aunque la ausencia de tejido flexible de las valvas es la limitación más importante para la reparación valvular, la elección entre la reparación y el reemplazo valvular depende de la anatomía y de la experiencia del cirujano. Dada su satisfactoria durabilidad a largo plazo, se suele preferir las prótesis biológicas antes que las prótesis mecánicas por su alto riesgo de trombosis⁴⁵¹.

La valvuloplastia tricuspídea con balón solo se ha llevado a cabo en un pequeño número de casos, ya sea sola o combinada con CMP, aunque es frecuente que induzca insuficiencia significativa y no se dispone de datos sobre sus resultados a largo plazo⁴⁵². Puede considerarse en algunos casos con anatomía valvular adecuada si la estenosis tricuspídea es aislada o si la estenosis mitral también va a ser tratada de forma percutánea. (véase en la sección 7 la tabla de recomendaciones sobre las indicaciones para la CMP y la cirugía de válvula mitral en la estenosis mitral clínicamente relevante).

9.3. Tratamiento médico

En presencia de síntomas de insuficiencia cardiaca, los diuréticos son útiles, pero tienen poca eficacia a largo plazo.

10. VALVULOPATÍAS COMBINADAS Y MÚLTIPLES

Se puede encontrar en la misma válvula estenosis e insuficiencia significativas. La valvulopatía múltiple puede presentarse en distintas enfermedades, sobre todo en las cardiopatías reumáticas y congénitas, pero también en la valvulopatía degenerativa, aunque con menos frecuencia. Debido a la falta de datos sobre las valvulopatías combinadas o múltiples^{453–460}, no se puede establecer recomendaciones basadas en la evidencia. Los principios generales para el tratamiento de las valvulopatías combinadas o múltiples son los siguientes:

- Cuando la estenosis o la insuficiencia sean la enfermedad predominante, el tratamiento debe seguir las recomendaciones de la valvulopatía predominante. Cuando la gravedad de la estenosis y la insuficiencia estén equilibradas, las indicaciones para la intervención deben basarse en los síntomas y las consecuencias objetivas, en lugar de en los índices de gravedad de una u otra^{453–456}. En este contexto, el gradiente de presión medido por Doppler refleja la carga hemodinámica global (estenosis e insuficiencia) de la lesión valvular⁴⁵³.
- Además de evaluar por separado cada lesión valvular, es necesario tener en cuenta la interacción entre distintas lesiones valvulares. Como ejemplo de ello, la insuficiencia mitral concomitante puede llevar a que se subestime la gravedad de la estenosis aórtica, ya que la disminución del volumen latido debida a la insuficiencia mitral disminuye el flujo a través de la válvula aórtica y, por lo tanto, reduce también el gradiente aórtico⁴⁵³. Esto subraya la necesidad de combinar distintas mediciones, que incluyan la evaluación de las áreas valvulares y, siempre que sea posible, con los métodos menos dependientes de las condiciones de carga, como la planimetría⁴⁵⁷.
- Las indicaciones de la intervención se basan en la evaluación general de las consecuencias de las distintas lesiones valvulares (los síntomas o la presencia de dilatación disfunción del VI).

Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la valvulopatía tricuspídea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones en la estenosis tricuspídea		
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos con estenosis tricuspídea grave ^c	I	C
La cirugía está indicada para pacientes con estenosis tricuspídea grave que van a someterse a una intervención de válvula izquierda ^d	I	C
Recomendaciones en la insuficiencia tricuspídea primaria		
La cirugía está indicada para pacientes con insuficiencia tricuspídea primaria grave que van a someterse a una intervención de válvula izquierda	I	C
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos con insuficiencia tricuspídea primaria grave aislada sin disfunción grave del VD	I	C
Debe considerarse la cirugía para pacientes con insuficiencia tricuspídea primaria moderada que van a someterse a cirugía de válvula izquierda	IIa	C
Debe considerarse la cirugía para pacientes asintomáticos o con síntomas leves de insuficiencia tricuspídea primaria aislada y dilatación del VD que sean candidatos a cirugía	IIa	C
Recomendaciones en la insuficiencia tricuspídea secundaria		
La cirugía está indicada para pacientes con insuficiencia tricuspídea secundaria grave que van a someterse a cirugía de válvula izquierda ^{423–427}	I	B
Debe considerarse la cirugía para pacientes con insuficiencia tricuspídea secundaria de leve a moderada con anillo dilatado (≥ 40 mm o > 21 mm/m ² determinado por ecocardiografía bidimensional) que van a someterse a cirugía de válvula izquierda ^{423,425–427}	IIa	B
Debe considerarse la cirugía para pacientes con insuficiencia tricuspídea secundaria grave (con o sin cirugía previa de válvula izquierda) que están sintomáticos o tienen dilatación del VD, en ausencia de disfunción avanzada del VD o VI y enfermedad vascular pulmonar o hipertensión pulmonar graves ^{418,433 e}	IIa	B
Puede considerarse el tratamiento percutáneo para pacientes sintomáticos inoperables con insuficiencia tricuspídea secundaria grave si la intervención se hace en un centro de valvulopatías con experiencia en el tratamiento de la valvulopatía tricuspídea ^f	IIb	C

©ESC/EACTS 2021

CMP: comisurotomía mitral percutánea; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPuede intentarse una valvuloplastia con balón como primer abordaje si la estenosis tricuspídea es aislada.

^dPuede intentarse una valvuloplastia con balón si se puede hacer una CMP en la válvula mitral.

^eEn pacientes sometidos previamente a cirugía hay que descartar la presencia de disfunción valvular izquierda recurrente.

^fEl tratamiento percutáneo se puede llevar a cabo en un centro especializado después de la evaluación del equipo cardiológico para pacientes con anatomía favorable en los que cabe esperar una mejoría de la calidad de vida y la supervivencia.

Puede considerarse la intervención de lesiones múltiples que no son graves pero están asociadas con los síntomas o pueden llevar al deterioro del VI⁴⁵³.

- La decisión de intervenir varias válvulas debe tener en cuenta la edad, las comorbilidades y el riesgo de los procedimientos combinados y debe tomarla el equipo cardiológico después de la evaluación minuciosa y completa de las lesiones valvulares y su interacción^{453,461}. Se debe sopesar el riesgo de la intervención combinada frente al de la evolución de la valvulopatía no tratada y el riesgo inherente de una intervención ulterior.
- En la elección de la técnica quirúrgica o intervencionista se debe valorar la presencia de otras valvulopatías^{453,458,459,461}.
- Cuando se valore el tratamiento intervencionista, pueden ser preferibles los procedimientos secuenciales en los casos de estenosis aórtica e insuficiencia mitral (véase la sección 5.5). Se han comunicado tasas más altas de supervivencia al año tras el tratamiento percutáneo combinado de la insuficiencia mitral y tricuspídea, comparadas con la insuficiencia mitral sola²⁶³. La CMP puede retrasar la cirugía en algunas situaciones, como en el caso de la estenosis mitral grave asociada con insuficiencia aórtica moderada.

El tratamiento de combinaciones específicas de valvulopatías se trata en los apartados correspondientes de este documento.

11. VÁLVULAS PROTÉSICAS

11.1. Elección de la válvula protésica

Los factores que determinan la elección de la válvula son la esperanza de vida del paciente, el estilo de vida y factores ambientales, el riesgo tromboembólico y hemorrágico relacionado con la anticoagulación, la posibilidad de reintervención quirúrgica o percutánea y las preferencias del paciente informado.

En general, las bioprótesis valvulares son preferibles para pacientes con una esperanza de vida estimada más corta o con

Recomendaciones sobre la selección de válvulas protésicas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Prótesis mecánicas		
Se recomienda una prótesis mecánica según el deseo del paciente informado siempre que no haya contraindicaciones para la anticoagulación a largo plazo ^c	I	C
Se recomienda una prótesis mecánica para pacientes con riesgo de deterioro estructural de la válvula acelerado ^d	I	C
Debe considerarse el implante de una prótesis mecánica para pacientes que toman anticoagulantes debido a que ya llevan una prótesis mecánica en otra posición valvular	IIa	C
Debe considerarse el implante de una prótesis mecánica aórtica para los pacientes menores de 60 años y mitral los menores de 65 ^{462,464,e}	IIa	B
Debe considerarse el implante de una prótesis mecánica en pacientes con una esperanza de vida razonable para los que una reoperación valvular o TAVI (cuando esté indicado) en el futuro sería de alto riesgo ^f	IIa	C
Puede considerarse el implante de una prótesis mecánica para pacientes que reciben tratamiento anticoagulante indefinidamente debido al alto riesgo de tromboembolias ^f	IIb	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre la selección de válvulas protésicas

Prótesis biológicas		
Se recomienda una bioprótesis según el deseo del paciente informado	I	C
Se recomienda una bioprótesis cuando una anticoagulación adecuada sea improbable (por problemas de adherencia, falta de disponibilidad) o esté contraindicada debido a un riesgo hemorrágico alto (hemorragia mayor previa, comorbilidades, negación del paciente, problemas de adherencia, estilo de vida, empleo) y para pacientes cuya esperanza de vida sea inferior a la durabilidad estimada de la bioprótesis ^g	I	C
Se recomienda una bioprótesis en los casos de reoperación por trombosis de válvula mecánica a pesar de un buen control de la anticoagulación crónica	I	C
Debe considerarse el implante de una bioprótesis para pacientes con baja probabilidad o bajo riesgo quirúrgico de una futura reoperación valvular	Ila	C
Debe considerarse el implante de una bioprótesis para mujeres jóvenes que deseen tener hijos	Ila	C
Debe considerarse el implante de una bioprótesis en pacientes mayores de 65 años para prótesis aórtica y mayores de 70 para prótesis mitral	Ila	C
Puede considerarse el implante de una bioprótesis para pacientes que toman NACO debido al alto riesgo de tromboembolias ^{466–469,f}	Iib	B

©ESC/EACTS 2021

FA: fibrilación auricular; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cRiesgo hemorrágico aumentado debido a comorbilidades, problemas de adherencia o condiciones geográficas, estilo de vida u ocupación.

^dEdad temprana (< 40 años), hiperparatiroidismo, hemodiálisis.

^ePara pacientes de 60–65 años que necesitan una prótesis aórtica y aquellos de 65–70 años en caso de prótesis mitral, ambos tipos de válvula son aceptables y la elección requiere un análisis metódico de los factores, aparte de la edad.

^fLos factores de riesgo de tromboembolia son FA, tromboembolia venosa profunda proximal no provocada o embolia pulmonar sintomática previas, estado de hipercoagulación, anticuerpos antifosfolípidos.

^gLa esperanza de vida se debe estimar a más de 10 años según la edad, el sexo, las comorbilidades y la esperanza de vida específica del país.

comorbilidades que puedan requerir tratamiento quirúrgico y para los pacientes con un riesgo de complicaciones hemorrágicas aumentado. Las complicaciones tromboembólicas son menos frecuentes en mujeres con bioprótesis embarazadas.

En un registro observacional nacional, pacientes de 45–54 años con implante quirúrgico de bioprótesis aórtica y de 40–70 años con implante de bioprótesis mitral tuvieron una mortalidad a los 15 años más alta que los que recibieron una prótesis mecánica. Un análisis de pacientes de 55–64 años no mostró ninguna diferencia en la mortalidad entre los pacientes con prótesis mecánicas y biológicas⁴⁶². Sin embargo, una revisión sistemática anterior⁴⁶³ y un reciente metanálisis⁴⁶⁴ de estudios que compararon las prótesis mecánicas frente a las biológicas en posición aórtica mostraron una reducción significativa de la mortalidad con las mecánicas en pacientes de edad ≤ 60 y de 50–70 años respectivamente. Estos estudios tenían limitaciones por su naturaleza observacional y la falta de información sobre el tipo de prótesis implantada. No hay nuevos datos que sustenten una reducción de los umbrales de edad establecidos para la selección de la prótesis.

No se ha establecido todavía el mejor sustituto de la válvula aórtica para adultos jóvenes. En pacientes seleccionados adecuadamente, se puede hacer el reemplazo de válvula aórtica mediante

un autoinjerto, que ha demostrado tasas de supervivencia a largo plazo y reoperación valvular comparables a las obtenidas con prótesis mecánicas, pero es necesaria una gran experiencia en cirugía de la raíz aórtica⁴⁶⁵. Las estrategias para los pacientes con anillo aórtico pequeño incluyen la ampliación de la raíz y el uso de válvulas sin *stent*. Aunque el implante de válvula aórtica sin sutura y de rápido despliegue es un procedimiento mínimamente invasivo que puede reducir el tiempo de pinzamiento aórtico y derivación cardiopulmonar, y posiblemente también las complicaciones del RQVA, no hay estudios aleatorizados a gran escala que comparen la seguridad y la eficacia, además de los efectos en los parámetros hemodinámicos a corto y a largo plazo, de este tratamiento frente al reemplazo convencional de válvula aórtica, que sigue siendo la técnica más utilizada.

11.2. Evaluación basal y seguimiento

Todos los pacientes con válvulas protésicas requieren seguimiento durante el resto de la vida para detectar el deterioro precoz de la función protésica o ventricular o la progresión de la enfermedad en otra válvula cardíaca³¹⁴. El seguimiento clínico debe ser anual o tan pronto como sea posible si aparecen nuevos síntomas cardíacos. Debe hacerse un estudio de ETT en caso de nuevos síntomas o si hay sospecha de posibles complicaciones. Tras el implante percutáneo o quirúrgico de una bioprótesis, debe hacerse un estudio ecocardiográfico que incluya la medición de los gradientes transprótesicos en los primeros 30 días tras el implante (estudio basal), al año y anualmente después⁴⁷⁰. Debe considerarse la ETE si las imágenes de ETT son de baja calidad y en todos los casos de sospecha de disfunción protésica (especialmente si la prótesis está en posición mitral) o endocarditis^{314,471}. La fluoroscopia para válvulas mecánicas y la TC proporcionan información adicional útil si se sospecha que la función valvular puede estar afectada por trombo o *pannus*³¹⁴.

11.3. Tratamiento antitrombótico**11.3.1. Prótesis mecánica**

11.3.1.1. Tratamiento anticoagulante posoperatorio. Las válvulas mecánicas requieren tratamiento con AVK guiado por el INR durante el resto de la vida^{472,473}. Actualmente no se trata con NACO a los pacientes con válvulas mecánicas⁴⁷⁴. El tratamiento con un AVK debe iniciarse el primer día del posoperatorio combinado con tratamiento puente (con dosis terapéuticas de heparina no fraccionada [HNF] o, fuera de indicación, heparina de bajo peso molecular [HBPM]) hasta que se alcance un INR terapéutico⁴⁷⁵. Se han observado resultados similares de seguridad y eficacia del tratamiento puente con HNF o HBPM⁴⁷⁶. Cuando se alcance un INR terapéutico estable al menos 24 h, se puede suspender el tratamiento puente. El mayor riesgo de tromboembolia se mantiene durante aproximadamente 1 mes tras el implante, pero el riesgo sigue siendo sustancialmente alto hasta los 6 meses^{477,478}. La prevención a largo plazo de la trombosis valvular y la tromboembolia tras el implante de una válvula mecánica requiere medicación antitrombótica eficaz y la modificación de los factores de riesgo de tromboembolia⁴⁷⁹.

11.3.1.2. Cociente internacional normalizado objetivo. El objetivo de INR debe basarse en la trombogenicidad de las prótesis y los factores de riesgo de los pacientes (tabla 10)⁴⁷⁹. Se recomienda un valor medio de INR en lugar de un intervalo de valores para evitar que se considere válido un INR en valores extremos dentro del intervalo objetivo. Una alta variabilidad del INR es un importante

Tabla 10

INR objetivo con prótesis valvular mecánica

Trombogenicidad de la prótesis	Factores de riesgo relacionados con el paciente ^a	
	Ninguno	≥ 1 factor de riesgo
Baja ^b	2,5	3,0
Media ^c	3,0	3,5
Alta ^d	3,5	4,0

©ESC/EACTS 2021

FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

^a Reemplazo de válvula mitral o tricúspide, tromboembolia previa, FA, estenosis mitral de cualquier grado y FEVI < 35%.^b Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St. Jude Medical, Sorin Bicarbon.^c Otras válvulas bivalvas con datos insuficientes.^d Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (*ball-cage*), Bjork-Shiley y otras válvulas con disco basculante.

factor de predicción independiente de eventos adversos tras el reemplazo valvular. Aunque algunos estudios apoyan la reducción del objetivo de INR para las válvulas aórticas mecánicas^{480,481}, es necesaria más investigación en grandes cohortes antes de que se puedan actualizar las recomendaciones. El uso del autocontrol del INR se asoció con tasas más bajas de complicaciones relacionadas con el tratamiento con AVK en pacientes de todas las edades⁴⁸². En un estudio que comparó dosis más bajas de warfarina combinada con ácido acetilsalicílico (INR 1,5-2,0) frente a dosis estándar de warfarina y ácido acetilsalicílico (INR 2,0-3,0) tras el implante de una válvula mecánica modelo On-X en posición aórtica, se observó una seguridad similar de los 2 tratamientos que se atribuyó, en parte, a la monitorización domiciliar del INR y un mayor grado de adherencia de los pacientes⁴⁸¹. La formación de los pacientes tiene un papel importante para alcanzar una anticoagulación estable en el rango terapéutico. El tratamiento eficaz de los pacientes con un INR inestable requiere la monitorización frecuente y el ajuste de las dosis en consulta. Debido a la falta de datos de buena calidad, no se puede recomendar el control farmacogenético para guiar la intensidad del tratamiento con AVK.

11.3.1.3. Tratamiento para la sobredosis de antagonistas de la vitamina K y sangrado. El riesgo hemorrágico aumenta exponencialmente a partir de un INR de 4,5⁴⁸³. En caso de hemorragia mayor potencialmente mortal o pacientes que requieren cirugía urgente, debe interrumpirse el tratamiento con AVK y administrarse 10 mg de vitamina K en infusión intravenosa lenta, que se repetirá cada 12 h si fuera necesario. Hasta que se revierta el efecto anticoagulante, debe iniciarse la administración de concentrado de complejo de protrombina o plasma fresco congelado según el peso corporal y el INR previo. La eficacia del tratamiento debe controlarse mediante la determinación del INR a los 30 min y cada 4-6 h hasta la normalización. Se debe valorar el momento más adecuado para reiniciar la anticoagulación teniendo en cuenta la zona de sangrado y las intervenciones para detener la hemorragia o tratar la causa subyacente⁴⁸⁴.

En ausencia de sangrado, no se recomiendan el concentrado de complejo de protrombina o el plasma fresco congelado y la decisión de iniciar el tratamiento con vitamina K debe individualizarse. Para pacientes asintomáticos con INR > 10, se debe suspender el AVK, iniciar la administración de vitamina K oral (2,5-5 mg) y controlar el INR diariamente durante 2 semanas. Varios estudios aleatorizados de pacientes con INR entre 4,5 y 10 indican que no hay diferencia en la incidencia de complicaciones hemorrágicas entre la vitamina K y el placebo^{483,485}. Por lo tanto, en estos pacientes se debe suspender temporalmente la warfarina y se puede valorar individualizadamente la administración de una dosis baja de vitamina K oral (1-2 mg) sopesando los riesgos. Por

último, los pacientes asintomáticos con un INR < 4,5 requieren una reducción cuidadosa de la dosis o la omisión de una o más dosis. Se debe reanudar el tratamiento con AVK de todos los pacientes con válvula mecánica cuando se haya alcanzado un INR en rango terapéutico o ligeramente elevado.

11.3.1.4. Combinación de fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Añadir dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-100 mg) a los AVK reduce la incidencia de tromboembolias a costa de un aumento del riesgo hemorrágico⁴⁷⁷. Por ello, la combinación de antiagregantes plaquetarios con AVK debe reservarse para pacientes con un riesgo tromboembólico muy alto, en los que las ventajas superan claramente a los riesgos^{486,487}. Para pacientes con tromboembolia a pesar de un INR adecuado, se puede añadir dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-100 mg) al tratamiento con AVK. La estrategia de tratamiento antitrombótico oral para pacientes con EC se resume en la *figura 2* del material adicional.

11.3.1.5. Interrupción del tratamiento anticoagulante para procedimientos invasivos planificados. Para los pacientes con válvulas mecánicas, el tratamiento puente con HNF o HBPM antes de la cirugía implica un riesgo de hemorragia perioperatoria, mientras que la interrupción de la anticoagulación conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia⁴⁸⁸. Por ello, para pacientes con válvulas mecánicas que van a someterse a cirugía no cardíaca electiva, la anticoagulación requiere un control meticuloso y el consenso multidisciplinario^{478,489}. Para procedimientos quirúrgicos menores (p. ej., procedimientos dentales, cirugía de cataratas, incisiones cutáneas) en los que la pérdida de sangre es pequeña y fácil de controlar, no se recomienda interrumpir la anticoagulación. La cirugía mayor requiere la suspensión temporal de la anticoagulación y tratamiento puente con HNF o HBPM con un objetivo de INR < 1,5 (*figura 3* del material adicional). El fondaparinux no debe emplearse sistemáticamente como tratamiento puente, pero puede ser útil para pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina⁴⁹⁰.

11.3.2. Prótesis biológica

11.3.2.1. Pacientes sin indicación basal de anticoagulación oral. *Bioprótesis quirúrgicas:* el tratamiento antitrombótico óptimo tras el implante quirúrgico de bioprótesis aórticas sigue siendo controvertido por la falta de evidencia firme. Varios estudios observacionales apoyan el uso de AVK para reducir el riesgo de tromboembolias⁴⁹¹⁻⁴⁹³. Un estudio aleatorizado pequeño mostró que la administración de AVK durante 3 meses aumentó significativamente el riesgo de hemorragias mayores, comparado con el ácido acetilsalicílico, sin una reducción de las tasas de mortalidad o complicaciones tromboembólicas, aunque el estudio no tuvo suficiente potencia estadística para demostrar un beneficio en términos de trombosis⁴⁹⁴. Debe considerarse la administración de AVK durante 3 meses a todos los pacientes con bioprótesis mitral o tricúspide y ácido acetilsalicílico o AVK durante 3 meses tras el implante quirúrgico de bioprótesis aórticas.

Bioprótesis percutáneas: un metanálisis de 3 ensayos controlados aleatorizados pequeños mostró un aumento significativo de hemorragias mayores o potencialmente mortales a los 30 días con el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) comparado con ácido acetilsalicílico, sin diferencias en las complicaciones isquémicas⁴⁹⁵. Igualmente, el más reciente estudio POPular TAVI (cohorte A) mostró tasas más bajas de hemorragia y de la variable compuesta de complicaciones hemorrágicas o tromboembólicas con ácido acetilsalicílico frente a TAPD⁴⁹⁶. Un estudio aleatorizado se interrumpió prematuramente debido a problemas de seguridad

del tratamiento basado en rivaroxabán comparado con el TAPD, con mayores riesgos de muerte, complicaciones tromboembólicas y hemorragias⁴⁹⁷. Faltan datos sobre el tratamiento antitrombótico tras el implante percutáneo de bioprótesis mitral (p. ej., válvula en válvula o válvula en anillo), para el que se suele prescribir 3 meses de AVK⁴⁹⁸.

11.3.2.2. Pacientes con indicación basal de anticoagulación oral. *Bioprótesis quirúrgica:* la anticoagulación oral crónica está recomendada para los pacientes con bioprótesis quirúrgica que tienen otras indicaciones para la anticoagulación. La evidencia que respalda utilizar NACO en lugar de AVK ha aumentado desde la publicación de la guía en 2017. En el estudio RIVER, que incluyó a pacientes con FA y bioprótesis en posición mitral, el rivaroxabán (NACO) fue no inferior a la warfarina en el beneficio neto de la variable principal a los 12 meses⁴⁹⁹ y este beneficio fue consistente entre los subgrupos de pacientes. Sin embargo, se reclutó antes del tercer mes del posoperatorio solo al 20% de los pacientes, lo cual plantea dudas y hace necesarios más datos sobre este subgrupo de pacientes. En el pequeño estudio ENAVLE (n = 220), que incluyó a pacientes con o sin FA, el edoxabán fue no inferior a la warfarina para la prevención de tromboembolias y hemorragias mayores en los primeros 3 meses tras el implante o la reparación quirúrgicos de bioprótesis aórtica o mitral; este hallazgo requiere confirmación en estudios más grandes⁵⁰⁰.

Bioprótesis percutánea: en el estudio POPular TAVI (cohorte B), la incidencia de hemorragias en un periodo de 1 mes o 1 año fue inferior con anticoagulación sola que con anticoagulación y clopidogrel⁵⁰¹. La anticoagulación oral sola fue no inferior a la anticoagulación más clopidogrel con respecto a las complicaciones isquémicas, pero el margen de no inferioridad fue grande. Un estudio observacional mostró un mayor riesgo de complicaciones isquémicas al año en los pacientes tratados con NACO frente a AVK

Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico perioperatorio y posoperatorio en el implante de válvula protésica o la reparación valvular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Tratamiento antitrombótico perioperatorio		
Se recomienda suspender el tratamiento con AVK en el momento adecuado antes de la cirugía electiva con un objetivo de INR < 1,5 ^c	I	C
Cuando sea necesario interrumpir la anticoagulación oral, se recomienda el tratamiento puente para los pacientes con cualquiera de las siguientes indicaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Prótesis valvular mecánica • FA con estenosis mitral significativa • FA con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 las mujeres o 2 los varones^d • Complicación tromboembólica aguda en las 4 semanas anteriores • Riesgo alto de complicación tromboembólica aguda^e 	I	C
Se recomienda el tratamiento puente con dosis terapéuticas de HNF o HBPM subcutánea ^{476,504}	I	B
Para pacientes con prótesis valvular mecánica, se recomienda reiniciar el tratamiento con AVK el primer día del posoperatorio	I	C
Para pacientes sometidos a cirugía valvular que tienen una indicación de tratamiento puente posoperatorio, se recomienda iniciar la administración de HNF o HBPM a las 12–24 h de la cirugía	I	C
Para pacientes sometidos a cirugía, se recomienda mantener el tratamiento con ácido acetilsalicílico, si está indicado, durante el periodo perioperatorio	I	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico perioperatorio y posoperatorio en el implante de válvula protésica o la reparación valvular

Para pacientes con TAPD tras una ICP reciente (≤ 1 mes) que requieren cirugía valvular, en ausencia de una indicación de anticoagulación oral, se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ tan pronto como disminuya el riesgo hemorrágico	I	C
Para pacientes con TAPD tras una ICP reciente (≤ 1 mes) que requieren cirugía valvular, en ausencia de una indicación de anticoagulación oral, se puede considerar el tratamiento puente con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (inhibidores del P2Y ₁₂) de acción corta o cangrelor	Ib	C
Pacientes con una indicación de tratamiento antiagregante plaquetario concomitante		
Tras una ICP o un SCA sin complicaciones en pacientes que requieren ACO crónica, se recomienda la interrupción temprana (≤ 1 semana) del ácido acetilsalicílico y continuar tratamiento doble con anticoagulación oral y un inhibidor del P2Y ₁₂ (preferiblemente clopidogrel) durante 6 meses (o 12 meses en los SCA), si el riesgo de trombosis del <i>stent</i> es bajo o si prevalece el riesgo hemorrágico sobre el riesgo de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado ^{505–509}	I	B
Para los pacientes tratados con anticoagulación oral, se recomienda suspender el tratamiento antiagregante a los 12 meses ^{74,510–512}	I	B
Tras una ICP o SCA sin complicaciones en pacientes que requieren tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario, debe considerarse el tratamiento triple con ácido acetilsalicílico, clopidogrel y anticoagulación oral durante más de 1 semana cuando el riesgo de trombosis del <i>stent</i> sea superior al hemorrágico; la duración total del tratamiento (≤ 1 mes) debe decidirse según la evaluación de estos riesgos y se especificará claramente antes del alta	Ila	C
Para pacientes tratados con un AVK (p. ej., pacientes con válvulas mecánicas), debe considerarse la administración de clopidogrel solo en casos seleccionados (p. ej., pacientes con una puntuación HAS-BLED ≥ 3 o que cumplen los criterios ARC-HBR y tienen bajo riesgo de trombosis del <i>stent</i>) con una duración máxima de 12 meses ^{512,513}	Ila	B
Para pacientes que requieren ácido acetilsalicílico/clopidogrel además de un AVK, la dosis de AVK se debe regular cuidadosamente con un objetivo de INR en los valores inferiores del intervalo recomendado y un tiempo en rango terapéutico > 65–70% ^{505,514}	Ila	B
Reemplazo valvular quirúrgico		
Está recomendada la anticoagulación oral crónica con un AVK para todos los pacientes con prótesis valvulares mecánicas ^{472,473}	I	B
Para pacientes tratados con un AVK, se recomienda el autocontrol del INR siempre que se proporcione al paciente la adecuada formación y se haga un control de calidad ⁴⁸²	I	B
La anticoagulación oral está recomendada para pacientes sometidos a implante quirúrgico de bioprótesis que tienen otras indicaciones para la anticoagulación ^f	I	C
Debe considerarse el tratamiento con un NACO en lugar de un AVK a los 3 meses del implante quirúrgico de una bioprótesis en pacientes con FA ^{74,499,500,515–518}	Ila	B

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico perioperatorio y posoperatorio en el implante de válvula protésica o la reparación valvular

Para pacientes sin una indicación basal de anticoagulación oral, debe considerarse la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-100 mg/día) o anticoagulación con un AVK durante los primeros 3 meses tras el implante quirúrgico de una bioprótesis aórtica ^{491,494}	Ila	B
Para pacientes sin una indicación basal de anticoagulación oral, debe considerarse la administración de anticoagulación con un AVK durante los primeros 3 meses tras el implante quirúrgico de una bioprótesis en posición mitral o tricuspídea ^{519,520}	Ila	B
Puede considerarse la adición de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-100 mg/día) al tratamiento con AVK para pacientes seleccionados con prótesis mecánicas en caso de enfermedad aterosclerótica concomitante y riesgo hemorrágico bajo	IIb	C
Debe considerarse la adición de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-100 mg/día) al tratamiento con AVK en caso de tromboembolia pese a un INR adecuado	Ila	C
Debe considerarse el tratamiento con un NACO en lugar de AVK durante los primeros 3 meses tras el implante quirúrgico de bioprótesis en posición mitral para pacientes con FA ⁴⁹⁹	IIb	C
Los NACO no están indicados para pacientes con prótesis valvulares mecánicas ⁴⁷⁴	III	B
Reparación valvular quirúrgica		
Debe considerarse la anticoagulación oral con un AVK durante los primeros 3 meses tras la reparación mitral o tricuspídea	Ila	C
Debe considerarse el tratamiento antiagregante simple con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-100 mg/día) durante los primeros 3 meses tras la cirugía de válvula aórtica con conservación de la válvula cuando no haya otras indicaciones basales para la anticoagulación	Ila	C
Implante percutáneo de válvula aórtica		
La anticoagulación oral crónica está indicada para pacientes tratados con TAVI que tienen otras indicaciones para la anticoagulación ^{501 f}	I	B
Está indicado el tratamiento antiagregante plaquetario simple crónico para pacientes tratados con TAVI que no tienen indicaciones basales para la anticoagulación ^{495,496,521}	I	A
No está indicado el uso sistemático de la anticoagulación oral para pacientes tratados con TAVI que no tienen indicaciones basales para la anticoagulación ⁴⁹⁷	III	B

©ESC/EACTS 2021

ACO: anticoagulación oral; ARC-HBR: *Academic Research Consortium-high bleeding risk*; AVK: antagonista de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: cociente internacional normalizado; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; SCA: síndrome coronario agudo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^c≤ 5 días para warfarina y ≤ 3 días para acenocumarol.

^dCHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer).

^eTrombo en el ápex del VI, déficit de antitrombina 3 y déficit de proteínas C o S.

^fFA, tromboembolia venosa, estado de hipercoagulación o, con menor grado de evidencia, disfunción grave del VI (fracción de eyección < 35%).

tras el ajuste de los posibles factores de confusión⁵⁰². Actualmente están en desarrollo estudios que comparan el tratamiento con NACO o AVK (NCT02943785, NCT02664649). Los datos sobre el tratamiento antitrombótico tras el implante de válvula mitral o tricúspide son escasos⁴⁹⁸.

11.3.3. Reparación valvular

Datos de estudios observacionales indican que el riesgo de tromboembolia tras la reparación de válvula mitral con ácido acetilsalicílico y con AVK es comparable⁵⁰³, pero son necesarios resultados de estudios aleatorizados que lo confirmen. La alta incidencia de la FA de nueva aparición y su recurrencia, la tendencia trombogénica de componentes de la reparación que no están endotelizados y la tasa relativamente alta de pacientes resistentes al ácido acetilsalicílico convierten a los AVK en la opción preferida de tratamiento para el periodo inicial (p. ej., 3 meses). No obstante, debido a la posibilidad de complicaciones hemorrágicas en el posoperatorio es necesario seleccionar cuidadosamente a los pacientes. El tratamiento antitrombótico tras el implante de prótesis o la reparación valvular se resume en la tabla de recomendaciones y en la figura 9.

11.4. Tratamiento de la disfunción de válvulas protésicas y complicaciones**11.4.1. Deterioro estructural de la válvula**

Las definiciones de deterioro estructural de la válvula y fallo de la bioprótesis se estandarizaron recientemente en un documento de consenso^{470,522}. Es necesario comparar la durabilidad a largo plazo de las bioprótesis percutáneas o quirúrgicas (TAVI o RQVA). Hay que descartar las causas reversibles del fallo de la bioprótesis (p. ej., endocarditis, trombosis) y considerar algunos aspectos del momento en que se presenta la disfunción (p. ej., en prótesis biológicas con obstrucción, el desajuste paciente-prótesis (*mismatch*) en la fase inicial y la trombosis en la fase tardía) y la localización de la disfunción (p. ej. endocarditis o deterioro estructural en caso de regurgitación central, endocarditis o factores anatómicos/técnicos en caso de regurgitación paravalvular) pueden revelar la causa subyacente más probable y guiar las decisiones clínicas.

Se deben evitar las intervenciones percutáneas con balón para el tratamiento de las bioprótesis estenóticas del lado izquierdo. El implante percutáneo de válvula en válvula es una opción para el tratamiento del deterioro de la bioprótesis en pacientes con riesgo quirúrgico alto^{227,523–525}. La repetición del TAVI es segura y viable en pacientes seleccionados, pero hay que considerar el riesgo de desajuste paciente-prótesis en caso de válvulas pequeñas y el de oclusión coronaria, o dificultad de acceso a las arterias coronarias en el futuro^{229,526–528}. La experiencia acumulada sobre en qué pacientes con riesgo quirúrgico elevado puede ser razonable el tratamiento «válvula en válvula» se refiere fundamentalmente a bioprótesis aórticas, y es menor la información sobre este procedimiento en posición mitral y mucho menor en posición tricuspídea^{529–533}. Los procedimientos de válvula en anillo para la válvula mitral también son aceptables para candidatos seleccionados, mientras que el papel de este procedimiento para la válvula tricúspide sigue siendo incierto. El equipo cardiológico debe estudiar cada paciente y escoger la mejor estrategia individualizada. En pacientes con reintervención de bioprótesis aórtica es necesaria una cuidadosa planificación antes del procedimiento para minimizar el riesgo de obstrucción coronaria y permitir el acceso coronario en el futuro si fuera necesario. En las reinter-

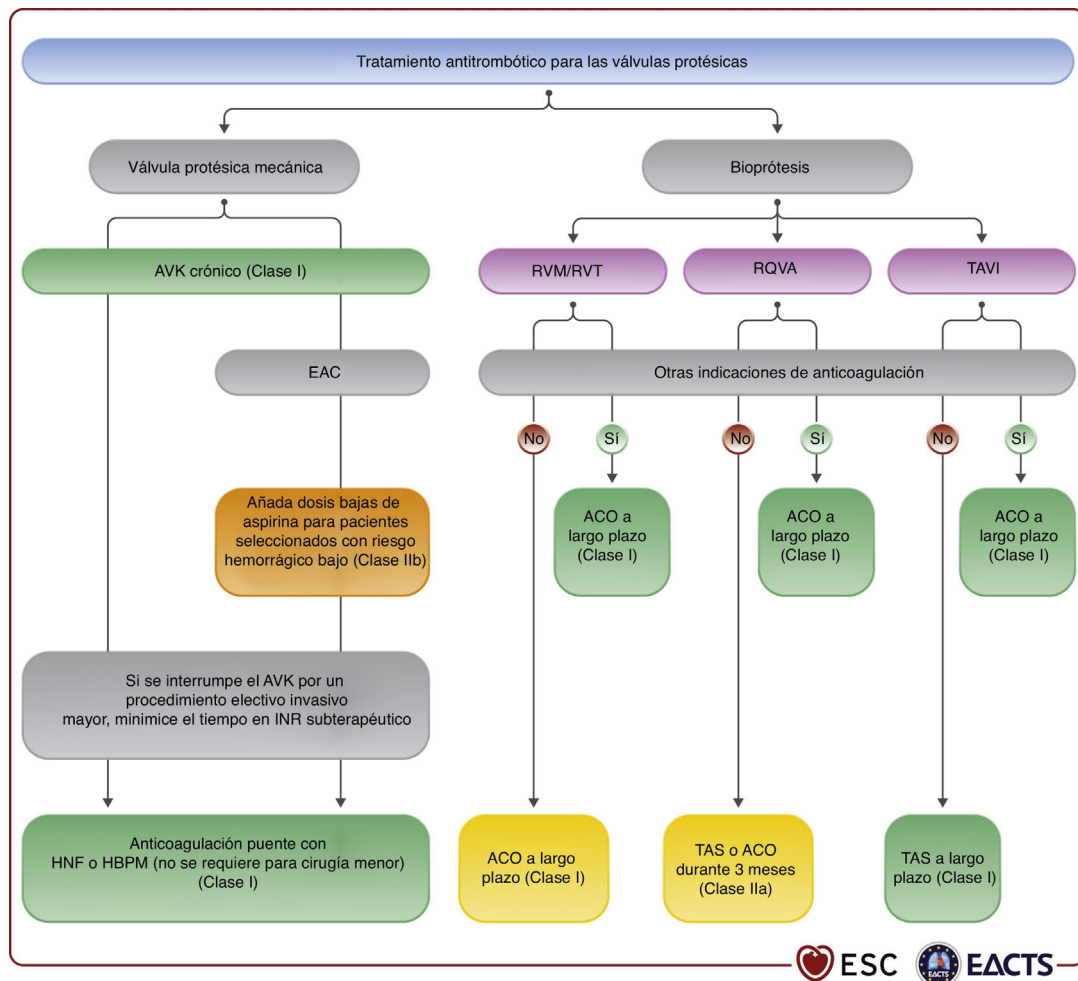


Figura 9. Tratamiento antitrombótico para las válvulas protésicas. ACO: anticoagulación oral; AVK: antagonista de la vitamina K; EC: enfermedad coronaria; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: cociente internacional normalizado; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; RVM: reemplazo o reparación de válvula mitral; RVT: reemplazo o reparación de válvula tricúspide; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAS: tratamiento antiagregante plaquetario simple; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; VI: ventrículo izquierdo; VPM: válvula protésica mecánica.

Los códigos de color corresponden a la clase de recomendación.

venciones de válvula mitral es necesario evaluar detenidamente el riesgo de obstrucción del TSVI⁵³⁴.

11.4.2. Disfunción no estructural de la válvula

11.4.2.1. Desajuste paciente-prótesis. El desajuste paciente-prótesis reduce significativamente la supervivencia a largo plazo, se correlaciona con el deterioro estructural valvular y aumenta las tasas de reingreso por insuficiencia cardíaca y reoperación⁵³⁵⁻⁵³⁷. Se debe prestar más atención y tomar medidas para prevenir el desajuste paciente-prótesis y mejorar la supervivencia a largo plazo tras el RQVA o el TAVI⁵³⁸.

11.4.2.2. Fuga paravalvular y hemolisis. Los análisis sanguíneos para la hemolisis deben formar parte del seguimiento sistemático después del reemplazo valvular. El diagnóstico de anemia hemolítica precisa de la ETE para detectar una fuga paravalvular de las prótesis en posición mitral si la ETT no aporta datos. La reoperación está recomendada si la fuga paravalvular está relacionada con endocarditis o causa una hemolisis que requiere transfusiones sanguíneas repetidas o produce síntomas graves. El cierre percutáneo de la fuga paravalvular es factible, pero la experiencia es poca y no hay

evidencia concluyente que demuestre su eficacia constante⁵³⁹. Debe considerarse el cierre percutáneo de fugas paravalvulares con una anatomía favorable en pacientes seleccionados por el equipo cardiológico⁵⁴⁰. El tratamiento farmacológico, que incluye suplementos de hierro, bloqueadores beta y eritropoyetina, está indicado para pacientes con anemia hemolítica grave que tengan contraindicada la cirugía o el cierre percutáneo⁵⁴⁰.

11.4.3. Endocarditis

El tratamiento de los pacientes con endocarditis debe seguir las recomendaciones de las guías específicas⁴.

11.4.4. Trombosis

11.4.4.1. Comentarios generales. Hay que sospechar precozmente trombosis valvular obstructiva ante todo paciente con válvula protésica de cualquier tipo que se presente con síntomas recientes de disnea o un evento embólico. El diagnóstico debe confirmarse mediante ETT y ETE, fluoroscopia o TC si está disponible rápidamente^{268,314}. La trombosis valvular ocurre más frecuente-

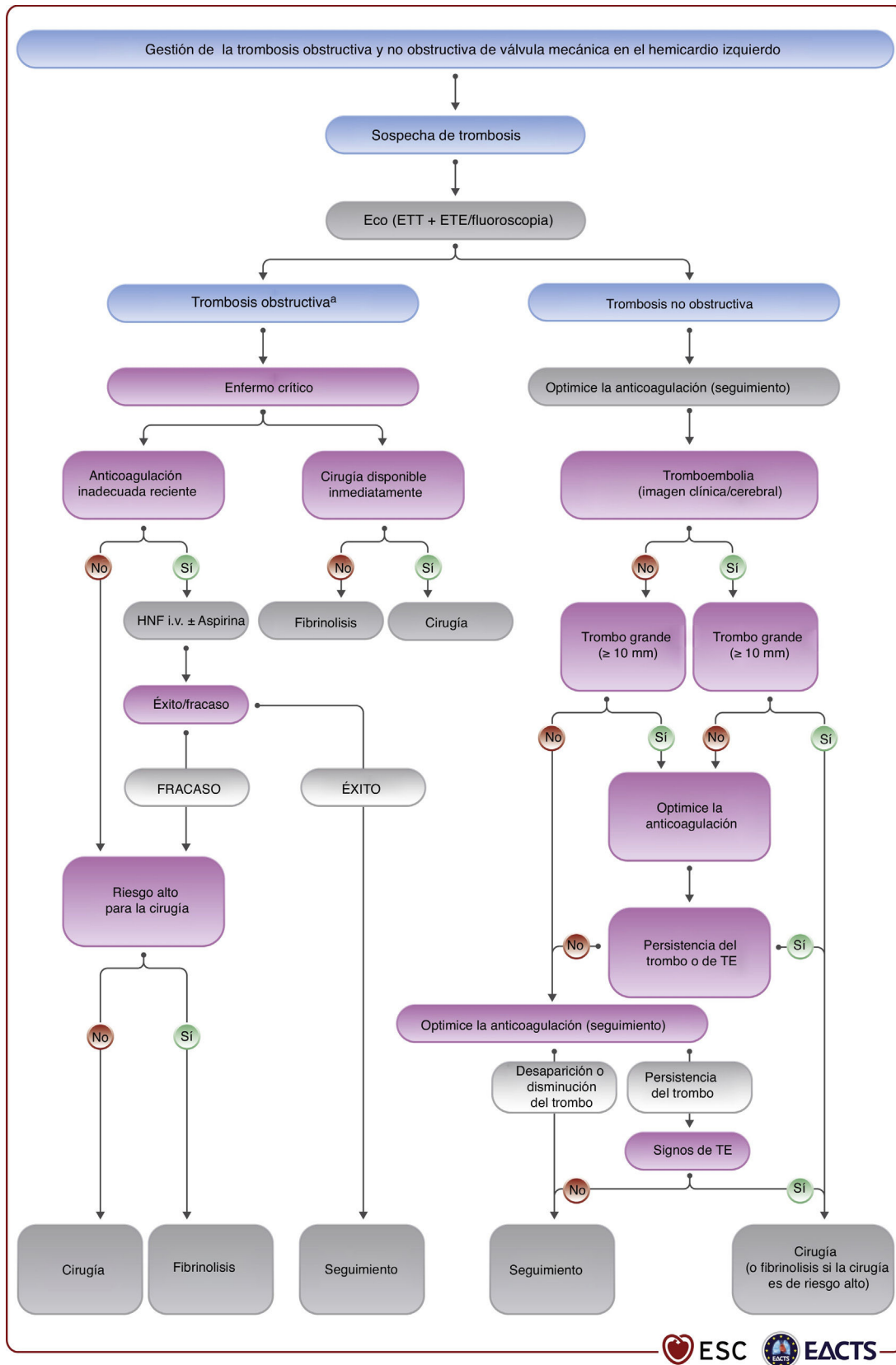


Figura 10. Tratamiento de la trombosis obstructiva y no obstructiva de válvula mecánica en el corazón izquierdo. ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; HNF: heparina no fraccionada; i.v.: intravenoso; TCC: tomografía computarizada cardíaca; TE: tromboembolia. Se debe individualizar los riesgos y beneficios de ambos tratamientos. La presencia de prótesis de primera generación es un incentivo para la cirugía.
^aVéanse las recomendaciones para la evaluación de válvulas protésicas mediante pruebas de imagen. La evaluación generalmente incluye ETT además de ETE o TCC y ocasionalmente fluoroscopia.

mente en prótesis mecánicas, aunque también se han descrito casos de trombosis de bioprótesis después de cirugía o implante percutáneo⁵⁴¹. El trombo en una bioprótesis se puede presentar como un engrosamiento hipoatenuado de las valvas (HALT) con movilidad relativamente normal, como HALT con movilidad reducida de las valvas pero con gradientes normales o como trombosis valvular clínica con gradientes elevados. Es importante distinguir entre trombo y *pannus* mediante TC para guiar las decisiones terapéuticas.

11.4.4.2. Trombosis valvular. El tratamiento de la trombosis valvular de prótesis mecánicas es de alto riesgo, sea cual sea la opción que se siga. La fibrinólisis implica riesgos de hemorragia, embolia sistémica y trombosis recurrente⁵⁴². Se recomienda el reemplazo valvular urgente para la trombosis obstructiva en pacientes críticos sin contraindicaciones para la cirugía. El tratamiento de la trombosis no obstructiva de válvula protésica mecánica depende más que nada de si ha habido un evento tromboembólico y del tamaño del trombo. Debe considerarse la cirugía cuando en la prótesis valvular haya un trombo no obstructivo grande (> 10 mm) complicado con embolia o que persiste a pesar del tratamiento anticoagulante óptimo⁵⁴³. Aunque la trombolisis conlleva riesgo de hemorragia y tromboembolia, puede considerarse para el tratamiento de prótesis valvulares derechas cuando la cirugía no sea una opción o sea de alto riesgo. La anticoagulación con un AVK o HNF es el tratamiento de primera línea para la trombosis de bioprótesis. Debido a que la trombosis de bioprótesis se asocia con la recurrencia y el deterioro temprano de esta, debe considerarse la anticoagulación crónica cuando se confirme el primer episodio y teniendo en cuenta el aumento de riesgo de hemorragia (figura 10)^{544,545}.

11.4.4.3. Trombosis valvular subclínica. Se detectó HALT mediante TC a los 3 meses en el 12,4 y el 32,4% de los pacientes sometidos a TAVI tratados con anticoagulación o TAPD respectivamente⁵⁴⁶. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Debe considerarse la administración selectiva de ACO para pacientes con HALT confirmado y movilidad restringida de las valvas con gradientes elevados.

11.4.5. Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca después de una cirugía valvular debe llevar a la búsqueda rápida de disfunción estructural o desajuste paciente-prótesis, deterioro de la reparación, disfunción del VI o progresión de otra valvulopatía. Deben considerarse también otras causas no relacionadas con las válvulas, como EC, hipertensión o arritmias sostenidas. El tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe seguir las recomendaciones de la guía específica sobre esta enfermedad y los documentos de consenso^{142,247}.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la disfunción de válvulas protésicas

Recomendaciones	Clase ^a	Clase ^b
Trombosis de prótesis mecánicas		
Se recomienda el reemplazo valvular urgente o emergente para la trombosis obstructiva en pacientes críticos sin comorbilidad grave ⁵⁴²	I	B
Debe considerarse la fibrinólisis (con bolo de 10 mg de activador tisular del plasminógeno recombinante + 90 mg de HNF en 90 min o infusión de 1.500.000 U de estreptoquinasa sin HNF en 60 min) cuando la cirugía no esté disponible o sea de alto riesgo o para la trombosis de prótesis de lado derecho ⁵⁴²	Ila	B

(Continuación)

Recomendaciones sobre el tratamiento de la disfunción de válvulas protésicas

Debe considerarse la cirugía en presencia de trombos no obstructivos grandes (> 10 mm) complicados con embolia	Ila	C
Trombosis de bioprótesis		
Se recomienda la anticoagulación con un AVK o HNF para la trombosis de bioprótesis antes de considerar la reintervención	I	C
Debe considerarse la anticoagulación para los pacientes con engrosamiento y movilidad reducida de las valvas que producen gradientes elevados, al menos hasta su resolución ^{541,546}	Ila	B
Hemolisis y fuga paravalvular		
Se recomienda la reoperación si la fuga paravalvular está relacionada con endocarditis o causa hemolisis que requiere transfusiones sanguíneas repetidas o produce síntomas graves de insuficiencia cardíaca	I	C
Debe considerarse el cierre percutáneo de las fugas paravalvulares que producen insuficiencia clínicamente significativa o hemolisis en pacientes con riesgo quirúrgico alto o prohibitivo ⁵⁴⁷	Ila	B
La decisión sobre el cierre percutáneo o quirúrgico de fugas paravalvulares clínicamente significativas debe tener en cuenta el perfil de riesgo del paciente, la morfología de la fuga y la experiencia del centro	Ila	C
Disfunción de bioprótesis		
Se recomienda la reintervención para los pacientes sintomáticos que presentan un aumento significativo del gradiente transprotésico (tras la exclusión de trombosis valvular) o insuficiencia grave	I	C
El equipo cardiológico debe considerar el implante percutáneo transfemoral «válvula en válvula» en posición aórtica dependiendo de aspectos anatómicos y las características de la prótesis y para pacientes con riesgo quirúrgico alto o inoperables ⁵²⁹	Ila	B
Puede considerarse el implante percutáneo «válvula en válvula» en posición mitral o tricuspídea para pacientes seleccionados con riesgo alto de reintervención quirúrgica ^{382,531,532}	Ilb	B
Debe considerarse la reintervención para los pacientes asintomáticos con disfunción significativa de la prótesis si la reoperación es de riesgo bajo	Ila	C

AVK: antagonistas de la vitamina K; HNF: heparina no fraccionada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

©ESC/EACTS 2021

12. TRATAMIENTO DURANTE LA CIRUGÍA NO CARDIACA

La morbimortalidad cardiovascular está aumentada en los pacientes con valvulopatías que se someten a cirugía no cardíaca. La estenosis aórtica o la estenosis mitral sintomáticas graves pueden requerir el reemplazo valvular o una intervención percutánea antes de la cirugía no cardíaca. En la guía específica de la ESC se encuentra una descripción detallada de las recomendaciones⁴⁸⁹.

12.1. Evaluación preoperatoria

Los factores específicos del paciente y la cirugía dictan la estrategia terapéutica^{489,548,549}. El cardiólogo debe proporcionar

recomendaciones sobre el tratamiento preoperatorio y perioperatorio, su supervisión y la continuación del tratamiento cardiovascular crónico. Debe hacerse un estudio ecocardiográfico a todos los pacientes con valvulopatías que requieran cirugía no cardíaca. La determinación de la capacidad funcional es un paso esencial en la evaluación preoperatoria del riesgo y se puede medir según la capacidad para llevar a cabo actividades cotidianas o mediante una prueba de esfuerzo. La decisión sobre el tratamiento se debe tomar después de la valoración de un equipo multidisciplinario que incluya a cardiólogos, cirujanos y anestesiólogos cardíacos, además del equipo responsable de la cirugía no cardíaca.

Para los pacientes que toman ACO, deben seguirse las recomendaciones de la sección 11.

12.2. Lesiones valvulares específicas

12.2.1. Estenosis aórtica

En pacientes con estenosis aórtica grave, la cirugía no cardíaca urgente se debe llevar a cabo con estricta monitorización hemodinámica. En caso de cirugía no cardíaca de riesgo alto, puede considerarse la valvuloplastia con balón antes de la cirugía⁵⁴⁹. El tratamiento en la cirugía no cardíaca electiva depende de la presencia de síntomas y el tipo de cirugía^{489,549–553}. Para los pacientes sintomáticos, debe considerarse la intervención de válvula aórtica antes de la cirugía no cardíaca y el equipo cardiológico debe decidir el tipo de procedimiento (TAVI o RQVA). En pacientes

asintomáticos, la cirugía no cardíaca electiva, si es de riesgo bajo o moderado, puede llevarse a cabo con seguridad, aunque con riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca^{489,552,553}. Si la cirugía no cardíaca implica grandes cambios de volumen, debe considerarse primero la intervención de la válvula aórtica (TAVI o RQVA) según la decisión del equipo cardiológico (figura 11).

12.2.2. Estenosis mitral

La cirugía no cardíaca puede llevarse a cabo con seguridad en pacientes con estenosis mitral no significativa (área valvular $> 1,5 \text{ cm}^2$) o en pacientes asintomáticos con estenosis mitral significativa y PAPS $< 50 \text{ mmHg}$. Para los pacientes sintomáticos o con PAPS $> 50 \text{ mmHg}$, debe intentarse la corrección de la estenosis mitral, mediante CMP siempre que sea posible, antes de la cirugía no cardíaca si esta es de riesgo alto.

12.2.3. Insuficiencia aórtica y mitral

La cirugía no cardíaca puede llevarse a cabo con seguridad en pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral o aórtica graves y la función del VI conservada. La presencia de síntomas o disfunción del VI requiere que se considere la cirugía valvular, aunque rara vez es necesaria antes de la cirugía no cardíaca. Si la disfunción del VI es grave (FEVI $< 30\%$) o la PAPS es $> 50/60 \text{ mmHg}$, la cirugía solo debe hacerse si es estrictamente necesaria y tras la optimización del tratamiento médico para la insuficiencia cardíaca.

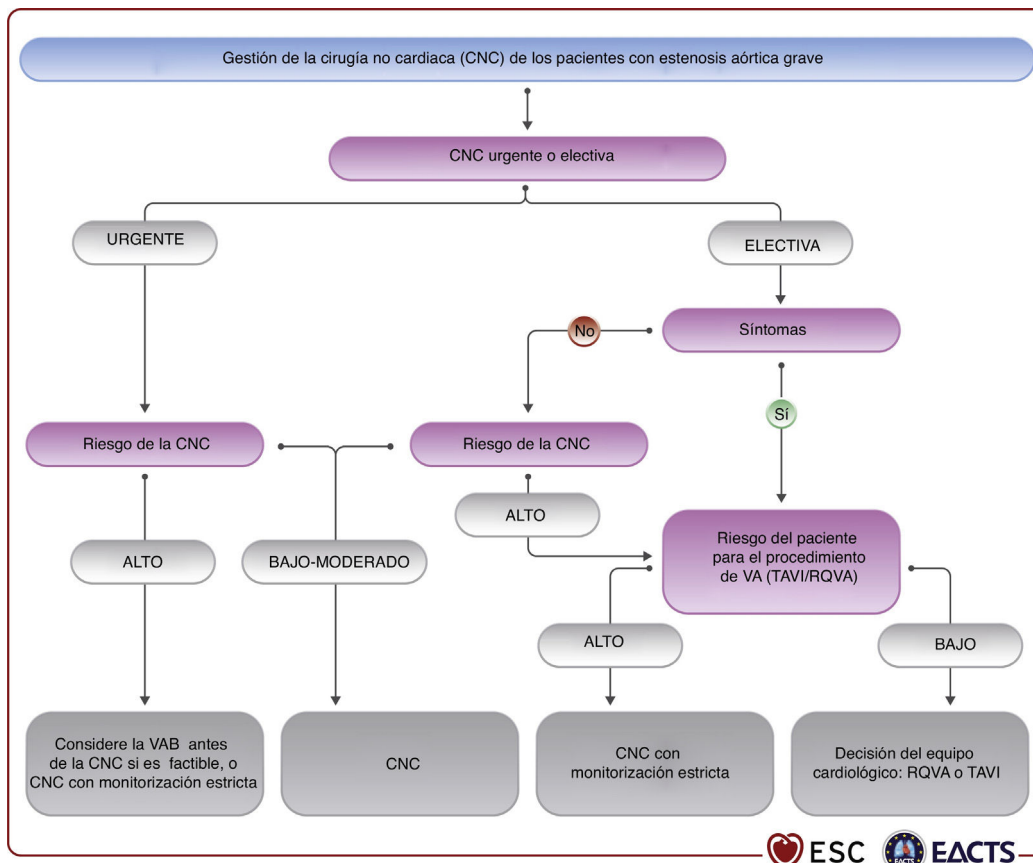


Figura 11. Tratamiento durante la cirugía no cardíaca de los pacientes con estenosis aórtica grave. CNC: cirugía no cardíaca; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; VA: válvula aórtica; VAB: valvuloplastia aórtica con balón.

12.3. Monitorización perioperatoria

Es necesario controlar la frecuencia cardíaca (especialmente en la estenosis mitral) y el control meticuloso de los fluidos (especialmente en la estenosis aórtica). Puede considerarse la monitorización mediante ETE.

13. TRATAMIENTO DURANTE LA GESTACIÓN

Las recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad cardiovascular durante la gestación se describen en otra guía⁵⁵⁴. La decisión sobre el tratamiento antes y durante la gestación debe tomarse después de la discusión de un equipo multidisciplinario que incluya a cardiólogos, cirujanos cardíacos, obstetras, neonatólogos y anestesiólogos.

13.1. Tratamiento antes del embarazo

Se debe evaluar la valvulopatía antes del embarazo y tratarla si fuera necesario^{554,555}.

Se debe desaconsejar el embarazo y recomendar una intervención antes del embarazo en los siguientes casos:

- Pacientes con estenosis mitral y área valvular $< 1,5 \text{ cm}^2$ (especialmente si es $< 1,0 \text{ cm}^2$)^{554,556}.
- Pacientes sintomáticas con estenosis aórtica grave o pacientes asintomáticas con función del VI reducida (FEVI $< 50\%$) o prueba de esfuerzo anormal; la cirugía se debe hacer antes del embarazo^{554,557}.
- A las mujeres con síndrome de Marfan y un diámetro aórtico $> 45 \text{ mm}$, se les debe desaconsejar firmemente el embarazo si no se hace antes la reparación aórtica debido al alto riesgo de disección aórtica. Aunque un diámetro aórtico $< 40 \text{ mm}$ raramente se asocia con disección aórtica, no existe un diámetro completamente seguro. En caso de un diámetro aórtico entre 40 y 45 mm, el crecimiento aórtico previo y la historia familiar son factores importantes para hacer recomendaciones sobre el embarazo con o sin reparación aórtica⁵⁵⁸. Aunque el riesgo real de disección no está bien documentado en el contexto de las válvulas bicúspides, se recomienda desaconsejar el embarazo en caso de diámetros aórticos $> 50 \text{ mm}$ (ASC $> 27 \text{ mm}^2$)⁵⁵⁹. Por último, un diámetro aórtico $> 25 \text{ mm/m}^2$ del ASC en pacientes con síndrome de Turner o síndrome vascular de Ehlers-Danlos son también contraindicaciones para el embarazo.

Para las mujeres que deseen gestar y requieran reemplazo valvular, se recomienda que la elección de la prótesis se haga en consulta con un equipo cardiológico especializado^{554,560}.

La gestación de mujeres con válvulas mecánicas, especialmente en posición mitral, se asocia con un riesgo alto de complicaciones para la madre y el feto^{554,561} que se debe discutir con la paciente y su familia.

13.2. Tratamiento durante el embarazo

13.2.1. Pacientes con valvulopatía nativa

Las gestantes toleran mal la estenosis mitral moderada o grave con un área valvular $< 1,5 \text{ cm}^2$. Debe considerarse la CMP para las pacientes con síntomas graves (NYHA III-IV) o PAPS $> 50 \text{ mmHg}$ a pesar del tratamiento médico óptimo. La CMP debe hacerse preferiblemente después de la semana 20 de gestación en un centro con experiencia⁵⁵⁴.

Para las pacientes con síntomas graves a pesar del tratamiento médico, se puede llevar a cabo una valvuloplastia aórtica con balón, siempre que la lleve a cabo un operador experimentado⁵⁵⁷. El TAVI es una alternativa prometedora, pero hasta ahora la experiencia durante el embarazo es muy escasa⁵⁵⁴.

La cirugía con derivación cardiopulmonar se asocia con una tasa de mortalidad fetal del 15-56%⁵⁶² y debe restringirse a entidades raras que pongan en riesgo la vida de la madre cuando no sea posible o haya fracasado una intervención percutánea. Debe considerarse el reemplazo valvular tras el parto prematuro por cesárea.

Se recomienda el parto por cesárea para las pacientes con estenosis mitral o aórtica grave, diámetro de la aorta ascendente $> 45 \text{ mm}$ o hipertensión pulmonar grave o cuando comience el parto de pacientes que tomen AVK o menos de 2 semanas después de la suspensión del AVK.

13.2.2. Prótesis mecánicas

Se recomienda que las gestantes con prótesis mecánica reciban tratamiento en un centro que disponga de un equipo cardiológico especializado en el embarazo⁵⁵⁴.

La anticoagulación terapéutica durante el embarazo es de extrema importancia para evitar complicaciones a estas pacientes, teniendo en cuenta que no hay un régimen anticoagulante ideal y que el tratamiento requiere sopesar meticulosamente los riesgos para la madre y el feto.

Para las pacientes que requieran warfarina $< 5 \text{ mg/día}$, es preferible la ACO durante el embarazo y cambiar a HNF antes del parto. Para las pacientes que requieran dosis más altas, se prefiere cambiar a HBPM durante el primer trimestre con control estricto de la actividad anti-Xa (intervalo terapéutico, 0,8-1,2 UI/ml para prótesis aórticas y 1,0-1,2 UI/ml para prótesis mitrales y de lado derecho) y ACO después, y cambiar a HNF antes del parto⁵⁵⁴.

14. MENSAJES CLAVE

Aspectos generales

1. La evaluación completa de la historia del paciente y el estado sintomático, además de la exploración física, son cruciales para el diagnóstico y el tratamiento de las valvulopatías.

2. La ecocardiografía es la técnica más importante para diagnosticar las valvulopatías y evaluar su gravedad y su pronóstico. Otras técnicas no invasivas, como RMC, TC, fluoroscopia y biomarcadores, proporcionan información adicional relevante en pacientes seleccionados. La prueba de estrés debe aplicarse sin restricciones a los pacientes asintomáticos. Las pruebas invasivas, aparte de la coronariografía preoperatoria, deben restringirse a las situaciones en que la evaluación no invasiva no sea concluyente.

3. Las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes ancianos requieren la integración de múltiples parámetros, incluida la estimación de la esperanza de vida y la calidad de vida esperada, la evaluación de las comorbilidades y el estado general del paciente (incluida la fragilidad).

4. En las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes asintomáticos, deben sopesarse los riesgos de la intervención frente a la historia natural estimada de la valvulopatía. La prueba de esfuerzo debe emplearse sin restricciones.

5. Las expectativas y los valores de los pacientes informados adecuadamente son una parte importante del proceso de toma de decisiones.

6. Están indicadas las intervenciones percutáneas o quirúrgicas para pacientes con síntomas (espontáneos o inducidos por el

ejercicio) siempre que no sean procedimientos fútiles. En pacientes asintomáticos seleccionados, la presencia de factores predictivos de una rápida progresión de los síntomas justifica la intervención temprana siempre que el riesgo del procedimiento sea bajo.

7. Son necesarios centros especializados en valvulopatías con equipos cardiológicos multidisciplinares, consultas de valvulopatías, equipamiento completo y un volumen suficiente de procedimientos para proporcionar una atención de alta calidad y un entrenamiento adecuado.

8. Es imprescindible un seguimiento estricto del estado sintomático, las dimensiones y la función del VI y el VD de los pacientes asintomáticos con valvulopatías graves, para los que todavía no está indicada una intervención.

9. En pacientes con FA, los NACO están contraindicados para los pacientes con estenosis mitral clínicamente significativa o prótesis mecánica. Para la prevención del ictus en pacientes candidatos a ACO, se recomienda el tratamiento con NACO en lugar de un AVK para los pacientes con estenosis aórtica, insuficiencia aórtica o mitral o bioprótesis aórtica más de 3 meses después del implante.

Insuficiencia aórtica

10. La evaluación de la insuficiencia aórtica requiere determinar una posible dilatación aórtica para decidir el tipo de cirugía y el momento más adecuado para implementarla.

Estenosis aórtica

11. El diagnóstico de la estenosis aórtica grave requiere la evaluación integral de los gradientes de presión (la medición más robusta), AVA, grado de calcificación valvular, condiciones de flujo y función del VI.

12. El equipo cardiológico debe seleccionar la modalidad de intervención más apropiada teniendo en cuenta las características clínicas (edad y esperanza de vida estimada, estado general), las características anatómicas, los riesgos relativos del RQVA y el TAVI, la viabilidad del TAVI transfemoral, la experiencia del centro y los datos de resultados, además de las preferencias del paciente informado.

Insuficiencia mitral

13. En cuanto a las técnicas de imagen, la cuantificación sistemática del AORE es una parte importante de la evaluación integral para la cuantificación y la estratificación del riesgo de los pacientes con insuficiencia mitral primaria. La ETE tridimensional es más precisa que la ecocardiografía bidimensional para definir el mecanismo subyacente de la insuficiencia mitral primaria. La RMC es útil cuando la evaluación ecocardiográfica de la gravedad de la insuficiencia mitral primaria no es concluyente.

14. La reparación quirúrgica de la válvula mitral es el método preferido para tratar la insuficiencia mitral primaria si se esperan resultados duraderos. La reparación percutánea «borde con borde», aunque segura, es una alternativa menos eficaz que se puede considerar para pacientes con contraindicaciones para la cirugía o con riesgo quirúrgico alto.

15. Para pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave, el tratamiento médico basado en las GPC (incluida la TRC si está indicada) debe ser la primera opción de tratamiento. Si el paciente sigue sintomático, se recomienda la cirugía mitral concomitante en pacientes con una indicación para CABG u otra cirugía cardíaca. Puede considerarse la cirugía valvular aislada en pacientes seleccionados. Debe considerarse la reparación percutánea «borde con borde» para los pacientes que no son candidatos a cirugía y cumplen los criterios que indican una posibilidad alta de respuesta al tratamiento. Deben considerarse los dispositivos de asistencia circulatoria, el trasplante cardíaco o los cuidados paliativos como

alternativa para los pacientes con disfunción ventricular izquierda o derecha avanzada.

Estenosis mitral

16. La CMP es actualmente el tratamiento estándar para los pacientes con estenosis mitral reumática grave y anatomía valvular favorable.

17. La decisión sobre el tipo de intervención para los pacientes con anatomía desfavorable sigue siendo objeto de debate y en ella se debe tener en cuenta múltiples factores que influyen en la predicción de los resultados de la CMP.

Insuficiencia tricuspídea

18. La insuficiencia tricuspídea grave requiere una intervención temprana para evitar el daño secundario del VD.

19. La insuficiencia tricuspídea debe tratarse durante la cirugía de válvula izquierda. La cirugía solo para la insuficiencia tricuspídea secundaria grave (con o sin cirugía previa de válvula izquierda) requiere una evaluación minuciosa de la enfermedad subyacente, los factores hemodinámicos pulmonares y la función del VD.

Válvulas protésicas

20. La elección entre una prótesis mecánica y una bioprótesis debe estar centrada en el paciente y basada en múltiples factores relativos a las características de los pacientes, la indicación de anticoagulación crónica, la posibilidad y los riesgos de una reintervención y las preferencias de los pacientes informados adecuadamente.

21. La evaluación clínica de las válvulas protésicas debe hacerse cada año y tan pronto como sea posible si se producen nuevos síntomas cardíacos.

15. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

Existen importantes lagunas en la evidencia sobre los siguientes aspectos de las valvulopatías:

Aspectos generales

1. Valor pronóstico de los índices derivados de la RMC en pacientes con insuficiencia aórtica, estenosis aórtica e insuficiencia mitral.

2. Herramientas de estratificación del riesgo para tomar decisiones sobre las intervenciones (evitando las intervenciones fútiles y el tipo de intervención (TAVI o RQVA para la estenosis aórtica, reparación o reemplazo para la insuficiencia mitral y aórtica).

3. En pacientes asintomáticos con insuficiencia aórtica, estenosis aórtica e insuficiencia mitral, identificar y evaluar marcadores tempranos de disfunción del VI (biomarcadores, pruebas de imagen y multimodales), además de los estudios longitudinales y traslacionales sobre la progresión de la enfermedad.

4. Aspectos sobre el sexo relacionados con la fisiopatología, las indicaciones y el momento más adecuado del tratamiento.

5. Volumen mínimo de procedimientos necesario para obtener resultados óptimos de las intervenciones.

6. Seguridad y eficacia de los NACO para pacientes con bioprótesis quirúrgicas o percutáneas durante los primeros 3 meses tras el implante.

7. Formación de los pacientes para la toma compartida de decisiones y el momento más adecuado de la evaluación.

8. Datos epidemiológicos sistemáticos sobre la carga de cardiopatía reumática.

9. Apoyo y refuerzo de las enfermedades valvulares en el contexto global de las cardiopatías.

Insuficiencia aórtica

10. Posibles diferencias en el riesgo de complicaciones aórticas dependiendo de los subtipos de aneurisma aórtico (localización y morfología) y en los pacientes con válvulas aórticas bicúspides.

11. Más investigación sobre la reparación quirúrgica de la válvula aórtica.

Estenosis aórtica

12. Fisiopatología de la progresión de la enfermedad y nuevos objetivos terapéuticos del tratamiento médico.

13. Más investigación para evaluar el papel de las intervenciones:

- Durabilidad a largo plazo de las válvulas percutáneas comparadas con las bioprótesis quirúrgicas.
- El papel de las intervenciones (RQVA o TAVI) para pacientes asintomáticos.
- El papel del TAVI para pacientes más jóvenes con riesgo bajo, pacientes con estenosis aórtica de válvulas bicúspides y pacientes con estenosis aórtica moderada y disfunción del VI.
- Resultados de la reintervención (valvular o coronaria) después del TAVI o RQVA.
- El papel de la revascularización en pacientes con estenosis aórtica grave y EC asintomática concomitante.

Insuficiencia mitral

14. La asociación entre la insuficiencia mitral primaria y la muerte súbita cardíaca y las arritmias ventriculares.

15. El papel de las pruebas genéticas en el prolapso de válvula mitral.

16. Más investigación sobre el papel de las intervenciones:

- Resultados a largo plazo de las intervenciones percutáneas.
- Indicaciones de las intervenciones percutáneas para pacientes con insuficiencia mitral primaria grave y riesgo quirúrgico bajo.
- Impacto potencial de las intervenciones quirúrgicas o percutáneas de válvula mitral en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia mitral primaria.
- Selección de los criterios para definir a los pacientes que pueden responder a la reparación percutánea «borde con borde» en la

insuficiencia mitral primaria (criterios de gravedad, concepto de «insuficiencia mitral desproporcionada»).

- El papel de nuevas opciones de tratamiento percutáneo (anuloplastia, técnicas combinadas de reparación, reemplazo valvular).

Estenosis mitral

17. Escalas para predecir los resultados y las complicaciones de la CMP, especialmente en la insuficiencia mitral grave.

18. El papel del implante percutáneo de válvula mitral para pacientes con riesgo alto, sobre todo con estenosis mitral degenerativa grave y calcificación del anillo mitral.

Insuficiencia tricuspídea

19. Cuantificación de la gravedad de la insuficiencia tricuspídea y evaluación de la función del VD.

20. Más investigación para evaluar el papel de las intervenciones:

- Criterios para decidir el momento más adecuado para la cirugía en la insuficiencia tricuspídea primaria.
- Evidencia sobre el impacto clínico, la modalidad de tratamiento y el momento para implementarlo en la insuficiencia tricuspídea secundaria, grave y aislada.
- Criterios sobre la cirugía de válvula tricúspide concomitante a la cirugía del lado izquierdo para pacientes sin insuficiencia tricúspide grave.
- Resultados e indicaciones del tratamiento percutáneo de válvula tricúspide.

Valvulopatías combinadas y múltiples

21. Más investigación sobre el impacto en los resultados y las modalidades de intervención percutánea para definir adecuadamente las indicaciones de la intervención.

Embarazo

22. Régimen de tratamiento antitrombótico óptimo para gestantes portadoras de prótesis valvulares mecánicas.

Cirugía no cardíaca

23. Evaluación del papel del «TAVI urgente» para el tratamiento de los pacientes con estenosis aórtica grave que se someten a cirugía no cardíaca.

16. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad coronaria en pacientes con valvulopatía		
<i>Diagnóstico de EC</i>		
Se recomienda la coronariografía antes de la cirugía valvular para los pacientes con valvulopatías y 1 de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de enfermedad cardiovascular • Sospecha de isquemia miocárdica • Disfunción sistólica del VI • Varones de más de 40 años y mujeres posmenopáusicas • Uno o más factores de riesgo cardiovascular 	I	C
Se recomienda la coronariografía para la evaluación de la insuficiencia mitral secundaria grave	I	C
<i>Indicaciones para la revascularización miocárdica</i>		
Se recomienda la CABG para los pacientes con una indicación primaria de cirugía valvular aórtica, mitral o tricúspide y estenosis coronaria $\geq 70\%$ del diámetro	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con enfermedad de válvula nativa		
<i>Anticoagulación</i>		
Para la prevención del ictus en pacientes con FA candidatos a ACO, se recomiendan los NACO en lugar de AVK para los pacientes con estenosis o insuficiencia aórtica o mitral	I	A
No se recomiendan los NACO para los pacientes con FA y estenosis mitral moderada o grave	III	C
Recomendaciones sobre las indicaciones para cirugía en (A) la insuficiencia aórtica grave y (B) el aneurisma en la raíz aórtica o el aneurisma en la aorta ascendente tubular (cualquiera sea la gravedad de la insuficiencia aórtica)		
<i>A. Insuficiencia aórtica grave</i>		
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos, independientemente de la función del VI	I	B
La cirugía está indicada para pacientes asintomáticos con DTSVI > 50 mm o DTSVI > 25 mm/m ² de ASC (en pacientes con tamaño corporal pequeño) o FEVI en reposo $\leq 50\%$	I	B
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos o asintomáticos con insuficiencia aórtica grave que van a someterse a CABG o cirugía de la aorta ascendente u otra válvula	I	C
<i>B. Aneurisma en la raíz aórtica o aneurisma en la aorta ascendente tubular (cualquiera sea la gravedad de la insuficiencia aórtica)</i>		
Se recomienda el reemplazo de la raíz aórtica conservando la válvula para pacientes jóvenes con dilatación de la raíz aórtica, siempre que se lleve a cabo en centros con experiencia y se esperen resultados duraderos	I	B
La cirugía de la aorta ascendente está indicada para pacientes con síndrome de Marfan y enfermedad de la raíz aórtica con un diámetro máximo de aorta ascendente ≥ 50 mm	I	C
Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la estenosis aórtica sintomática (A) y asintomática (B) y modalidades recomendadas de intervención (C)		
<i>A. Estenosis aórtica sintomática</i>		
Se recomienda intervenir a los pacientes con estenosis aórtica sintomática grave con gradiente alto (gradiente medio ≥ 40 mmHg, velocidad pico $\geq 4,0$ m/s y área valvular $\leq 1,0$ cm ² o $\leq 0,6$ cm ² /m ²)	I	B
Se recomienda intervenir a los pacientes sintomáticos con estenosis aórtica grave con flujo bajo (IVL ≤ 35 ml/m ²), gradiente bajo (< 40 mmHg), fracción de eyección reducida ($< 50\%$) y evidencia de reserva de flujo (o reserva contráctil)	I	B
No se recomienda intervenir a los pacientes con comorbilidades graves cuando no sea probable que la intervención mejore la calidad de vida o prolongue la supervivencia más de 1 año	III	C
<i>B. Pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave</i>		
Se recomienda intervenir a los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y disfunción sistólica del VI (FEVI $< 50\%$) que no se debe a otra causa	I	B
Se recomienda intervenir a los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave y desarrollo de síntomas durante la prueba de esfuerzo	I	C
<i>C. Modalidad de intervención</i>		
Las intervenciones de válvula aórtica deben hacerse en centros especializados en valvulopatías que declaren su experiencia y sus resultados, dispongan de cardiología intervencionista y cirugía cardíaca en el propio centro y de un equipo cardiológico estructurado y colaborativo	I	C
La elección de la intervención quirúrgica o percutánea debe basarse en la evaluación minuciosa del equipo cardiológico de los factores clínicos, anatómicos y técnicos, sopesando los riesgos y los beneficios de cada estrategia para el paciente individual. La recomendación del equipo cardiológico debe discutirse con el paciente para que pueda tomar una decisión informada sobre las opciones de tratamiento	I	C
El RQVA está recomendado para pacientes de edad menos avanzada y con riesgo quirúrgico bajo (< 75 años y STS-PROM o EuroSCORE II $< 4\%$) o para pacientes operables que no son candidatos a TAVI transfemoral	I	B
El TAVI está recomendado para pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) o con riesgo quirúrgico alto (STS-PROM o EuroSCORE II $> 8\%$) o que no son candidatos a cirugía	I	A

(Continuación)

Para los demás pacientes, se recomienda RQVA o TAVI dependiendo de las características clínicas, anatómicas y técnicas individuales	I	B
<i>D. Cirugía aórtica concomitante a otra cirugía cardíaca o de aorta ascendente</i>		
El RQVA está recomendado para pacientes con estenosis aórtica grave sometidos a CABG o cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula	I	C
Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la insuficiencia mitral primaria grave		
La reparación de válvula mitral es la técnica quirúrgica recomendada cuando se esperen resultados duraderos	I	B
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos que sean operables y no tengan riesgo alto	I	B
La cirugía está indicada para pacientes asintomáticos con disfunción del VI (DTSVI \geq 40 mm o FEVI \leq 60%)	I	B
Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención de válvula mitral en la insuficiencia mitral secundaria, crónica y grave		
La cirugía o la intervención percutánea valvulares están indicadas solo para pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave que siguen sintomáticos pese al tratamiento médico óptimo basado en las GPC (incluida la TRC si está indicada); un equipo cardiológico estructurado y colaborativo debe tomar la decisión sobre el tratamiento	I	B
<i>Pacientes con enfermedad coronaria u otra cardiopatía concomitante que requiere tratamiento</i>		
La cirugía valvular está indicada para pacientes sometidos a CABG u otro procedimiento quirúrgico cardíaco	I	B
Recomendaciones sobre las indicaciones para la comisurotomía mitral percutánea y la cirugía de válvula mitral en la estenosis mitral clínicamente relevante (moderada o grave; área valvular \leq 1,5 cm²)		
La CMP está indicada para pacientes sintomáticos sin características desfavorables para este procedimiento	I	B
La CMP está recomendada para todo paciente sintomático con contraindicaciones o alto riesgo quirúrgico	I	C
La cirugía de válvula mitral está indicada para pacientes sintomáticos que no son candidatos a CMP, en ausencia de futilidad	I	C
Recomendaciones sobre las indicaciones para la intervención en la valvulopatía tricuspídea		
<i>Recomendaciones en la estenosis tricuspídea</i>		
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos con estenosis tricuspídea grave	I	C
La cirugía está indicada para pacientes con estenosis tricuspídea grave que van a someterse a una intervención de válvula izquierda	I	C
<i>Recomendaciones en la insuficiencia tricuspídea primaria</i>		
La cirugía está indicada para pacientes con insuficiencia tricuspídea primaria grave que van a someterse a una intervención de válvula izquierda	I	C
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos con insuficiencia tricuspídea primaria grave aislada sin disfunción grave del VD	I	C
<i>Recomendaciones en la insuficiencia tricuspídea secundaria</i>		
La cirugía está indicada para pacientes con insuficiencia tricuspídea secundaria grave que van a someterse a cirugía de válvula izquierda	I	B
Recomendaciones sobre la selección de válvulas protésicas		
<i>Prótesis mecánicas</i>		
Se recomienda una prótesis mecánica según el deseo del paciente informado siempre que no haya contraindicaciones para la anticoagulación a largo plazo	I	C
Se recomienda la prótesis mecánica para pacientes con riesgo de deterioro estructural de la válvula acelerado	I	C
<i>Prótesis biológicas</i>		
Se recomienda una bioprótesis según el deseo del paciente informado	I	C
Se recomienda una bioprótesis cuando una anticoagulación adecuada sea improbable (por problemas de adherencia, falta de disponibilidad) o esté contraindicada debido a un riesgo hemorrágico alto (hemorragia mayor previa, comorbilidades, negación del paciente, problemas de adherencia, estilo de vida, empleo) y para pacientes cuya esperanza de vida sea inferior a la durabilidad estimada de la bioprótesis	I	C
Se recomienda una bioprótesis en los casos de reoperación por trombosis de válvula mecánica a pesar de un buen control de la anticoagulación crónica.	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico perioperatorio y posoperatorio en el implante de prótesis o la reparación valvular		
<i>Tratamiento antitrombótico perioperatorio</i>		
Se recomienda suspender el tratamiento con AVK en el momento adecuado antes de la cirugía electiva con un objetivo de INR < 1,5	I	C
Cuando sea necesario interrumpir la anticoagulación oral, se recomienda el tratamiento puente para los pacientes con cualquiera de las siguientes indicaciones: • Prótesis valvular mecánica • FA con estenosis mitral significativa • FA con CHA ₂ DS ₂ -VASc \geq 3 las mujeres o \geq 2 los varones • Complicación trombótica aguda en las 4 semanas anteriores • Riesgo alto de complicación tromboembólica aguda	I	C
Se recomienda el tratamiento puente con dosis terapéuticas de HNF o HBPM subcutánea	I	B
Para pacientes con prótesis valvular mecánica, se recomienda reiniciar el tratamiento con AVK el primer día del posoperatorio	I	C

(Continuación)

Para pacientes sometidos a cirugía valvular que tienen una indicación de tratamiento puente posoperatorio, se recomienda iniciar la administración de HNF o HBPM a las 12-24 h de la cirugía	I	C
Para pacientes sometidos a cirugía, se recomienda mantener el tratamiento con ácido acetilsalicílico, si está indicado, durante el periodo perioperatorio	I	C
Para pacientes con TAPD tras una ICP reciente (≤ 1 mes) que requieren cirugía valvular, en ausencia de una indicación de ACO, se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ tan pronto como disminuya el riesgo hemorrágico	I	C
Pacientes con una indicación de tratamiento antiagregante concomitante		
Tras una ICP o SCA sin complicaciones en pacientes que requieren ACO crónica, se recomienda la interrupción temprana (≤ 1 semana) del ácido acetilsalicílico y continuar con tratamiento doble con ACO y un inhibidor del P2Y ₁₂ (preferiblemente clopidogrel) durante 6 meses (o 12 meses en los SCA), si el riesgo de trombosis del <i>stent</i> es bajo o si prevalece el riesgo hemorrágico sobre el riesgo de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado	I	B
Se recomienda suspender a los 12 meses el tratamiento antiagregante plaquetario de los pacientes tratados con ACO	I	B
Reemplazo valvular quirúrgico		
Está recomendada la ACO crónica con un AVK para todos los pacientes con prótesis valvulares mecánicas	I	B
Para pacientes tratados con un AVK, se recomienda el autocontrol del INR siempre que se proporcione la adecuada formación al paciente y se haga un control de calidad	I	B
Se recomienda ACO para los pacientes sometidos a implante quirúrgico de bioprótesis que tienen otras indicaciones para la anticoagulación	I	C
Los NACO no están indicados para pacientes con prótesis valvulares mecánicas	III	B
Implante percutáneo de válvula aórtica		
La ACO crónica está indicada para los pacientes con TAVI que tienen otras indicaciones para la anticoagulación	I	B
Está indicado el tratamiento antiagregante plaquetario simple crónico para los pacientes con TAVI que no tienen indicaciones basales para la anticoagulación	I	A
No está indicada la administración sistemática de ACO para los pacientes con TAVI que no tienen indicaciones basales para la anticoagulación	III	B
Recomendaciones sobre el tratamiento de la disfunción de válvulas protésicas		
Trombosis de prótesis mecánicas		
Se recomienda el reemplazo valvular urgente o emergente para la trombosis obstructiva en pacientes críticos sin comorbilidad grave	I	B
Trombosis de bioprótesis		
Se recomienda la anticoagulación con un AVK o HNF para la trombosis de bioprótesis antes de considerar la reintervención	I	C
Hemolisis y fuga paravalvular		
Se recomienda reoperar si la fuga paravalvular está relacionada con endocarditis o causa hemolisis que requiere transfusiones sanguíneas repetidas o produce síntomas graves de insuficiencia cardíaca	I	C
Disfunción de bioprótesis		
Se recomienda reintervenir a los pacientes sintomáticos que presentan un aumento significativo del gradiente transprotésico (tras excluir una trombosis valvular) o insuficiencia grave	I	C

©ESC/EACTS 2021

ACO: anticoagulación oral; ASC: área de superficie corporal; AVK: antagonistas de la vitamina K; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CMP: comisurotomía mitral percutánea; DTSVI: diámetro telesistólico del VI; EC: enfermedad coronaria; EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPC: guías de práctica clínica; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: cociente internacional normalizado; IVL: índice volumen-latido; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; SCA: síndrome coronario agudo; STS-PROM: *Society of Thoracic Surgeons-predicted risk of mortality*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

17. MATERIAL ADICIONAL

El material adicional, con tablas, figuras y texto que complementan el texto principal, solo está disponible en inglés y en formato electrónico en la página web de *European Heart Journal* y la página web de la ESC en: www.escardio.org/guidelines.

18. FILIACIÓN DE LOS AUTORES Y MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO

Filiaciones de los autores y miembros del grupo de trabajo
Fabien Praz, *Department of Cardiology, Bern University Hospital, University of Bern, Berna, Suiza*; Milan Milojevic, *Department of Cardiac Surgery and Cardiovascular Research, Dedinje Cardiovascular*

Institute, Belgrado, Serbia y *Department of Cardiothoracic Surgery, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos*; Stephan Baldus, *Heart Centre, Department of Cardiology, University Hospital Cologne, Colonia, Alemania*; Johann Bauersachs, *Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Alemania*; Davide Capodanno, *Division of Cardiology, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Gaspare Rodolico-San Marco, Catania, Italia*; Lenard Conradi, *Department of Cardiovascular Surgery, University Heart and Vascular Centre Hamburg, Hamburgo, Alemania*; Michele De Bonis, *Department of Cardiac Surgery, IRCCS San Raffaele Hospital, Vita-Salute San Raffaele University, Milán, Italia*; Ruggero De Paulis, *Cardiac Surgery Department, European Hospital, Unicamillus International Medical University, Roma, Italia*; Victoria Delgado, *Cardiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Países Bajos*; Nick Freemantle, *Institute of Clinical Trials and*

Methodology, University College London, Londres, Reino Unido; Martine Gilard, *Cardiology*, Brest University Hospital, Brest, Francia; Kristina H. Haugaa, *Department of Cardiology*, Oslo University Hospital and University of Oslo, Oslo, Noruega; Anders Jeppsson, *Department of Cardiothoracic Surgery*, Sahlgrenska University Hospital, Gotemburgo, Suecia; Peter Jüni, *Applied Health Research Centre (AHRC)*, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, *Department of Medicine and Institute of Health Policy, Management and Evaluation*, University of Toronto, Toronto, Canadá; Luc Pierard, *Cardiology*, University of Liège, Lieja, Bélgica; Bernard D. Prendergast, *Department of Cardiology*, St Thomas' Hospital and Cleveland Clinic London, Londres, Reino Unido; J. Rafael Sádaba, *Departamento de Cirugía Cardíaca*, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España; Christophe Tribouilloy, *Department of Cardiology*, Amiens University Hospital, Amiens, Francia, y Wojtek Wojakowski, *Cardiology and Structural Heart Diseases*, Medical University of Silesia, Katowice, Polonia.

19. ANEXO

GRUPO PARA LA ELABORACIÓN DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS DE LA ESC

Incluye a los revisores del documento y las Sociedades de Cardiología de la ESC.

Revisores del documento: Franz-Josef Neumann (coordinador de revisión de la ESC) (Alemania), Patrick Myers (coordinador de revisión de la EACTS) (Suiza), Magdy Abdelhamid (Egipto), Stephan Achenbach (Alemania), Riccardo Asteggiano (Italia), Fabio Barili (Italia), Michael A. Borger (Alemania), Thierry Carrel (Suiza), Jean-Philippe Collet (Francia), Dan Foldager (Dinamarca), Gilbert Habib (Francia), Christian Hassager (Dinamarca), Alar Irs (Estonia), Bernard Iung (Francia), Marjan Jahangiri (Reino Unido), Hugo A. Katus (Alemania), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Steffen Massberg (Alemania), Christian E. Mueller (Suiza), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Philippe Pibarot (Canadá), Amina Rakisheva (Kazajstán), Marco Roffi (Suiza), Andrea Rubboli (Italia), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Matthias Siepe (Alemania), Marta Sitges (España), Lars Sondergaard (Dinamarca), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Guisepe Tarantini (Italia) y Jose Luis Zamorano (España).

Sociedades nacionales de la ESC que participaron activamente en el proceso de revisión de la GPC ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de las valvulopatías

Alemania: *German Cardiac Society*, Stephan Achenbach; **Argelia:** *Algerian Society of Cardiology*, Yasmina Benchabi; **Armenia:** *Armenian Cardiologists Association*, Aram Chilingaryan; **Austria:** *Austrian Society of Cardiology*, Bernhard Metzler; **Azerbaián:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Yasmin Rustamova; **Bélgica:** *Belgian Society of Cardiology*, Patrizio Lancellotti; **Bielorrusia:** *Belorussian Scientific Society of Cardiologists*, Vadim Shumavets; **Bosnia-Herzegovina:** *Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina*, Elnur Smajic; **Bulgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Diana Trendafilova-Lazarova; **Chipre:** *Cyprus Society of Cardiology*, Maria Karakyriou; **Croacia:** *Croatian Cardiac Society*, Jure Samardzic; **Dinamarca:** *Danish Society of Cardiology*, Jordi Sanchez Dahl; **Egipto:** *Egyptian Society of Cardiology*, Marwa Sayed Meshal; **Eslovaquia:** *Slovak Society of Cardiology*, Iveta Simkova; **España:** *Sociedad Española de Cardiología*, Ariana González Gómez; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Kairit Palm; **Federación Rusa:** *Russian Society of Cardiology*, Olga Irtyuga; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Marko Virtanen; **Francia:** *French Society of Cardiology*, Claire Boulet; **Georgia:** *Georgian Society of Cardiology*, Zviad Bakhtashvili; **Grecia:** *Hellenic Society of Cardiology*, Maria

Boutsikou; **Hungría:** *Hungarian Society of Cardiology*, Attila Béla Kertész; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Ragnar Danielsen; **Israel:** *Israel Heart Society*, Yan Topilsky; **Italia:** *Italian Federation of Cardiology*, Paolo Golino; **Kazajstán:** *Association of Cardiologists of Kazakhstan*, Rustem Tuleutayev; **Kirguistán:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Alina Kerimkulova; **Kosovo (República de):** *Kosovo Society of Cardiology*, Shpend Elezi; **Letonia:** *Latvian Society of Cardiology*, Ainars Rudzitis; **Litania:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Sigita Glaveckaitė; **Luxemburgo:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Rouguiatou Sow; **Macedonia del Norte:** *North Macedonian Society of Cardiology*, Emilija Antova; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Daniela Cassar Demarco; **Marruecos:** *Moroccan Society of Cardiology*, Aicha Aouad; **Montenegro:** *Montenegro Society of Cardiology*, Nebojsa Bulatovic; **Noruega:** *Norwegian Society of Cardiology*, Jan Otto Beitnes; **Países Bajos:** *Netherlands Society of Cardiology*, Renée van den Brink; **Polonia:** *Polish Cardiac Society*, Andrzej Ochala; **Portugal:** *Portuguese Society of Cardiology*, Regina Ribeiras; **Reino Unido:** *British Cardiovascular Society*, Mohammed Y. Khanji; **República Árabe Siria:** *Syrian Cardiovascular Association*, Walid Bsata; **República Checa:** *Czech Society of Cardiology*, Tomáš Paleček; **Rumanía:** *Romanian Society of Cardiology*, Dragos Vinereanu; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Branislava Ivanovic; **Suecia:** *Swedish Society of Cardiology*, Giovanna Sarno; **Suiza:** *Swiss Society of Cardiology*, Giovanni B. Pedrazzini; **Túnez:** *Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery*, Lilia Zakhama; **Turquía:** *Turkish Society of Cardiology*, Levent Korkmaz; **Ucrania:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Sergii Cherniuk; **Uzbekistán:** *Association of Cardiologists of Uzbekistan*, Islamjan Sharipov.

Comité de la ESC para la elaboración de guías de práctica clínica:

Colin Baigent (coordinador) (Reino Unido), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Sotiris Antoniou (Reino Unido), Elena Arbelo (España), Riccardo Asteggiano (Italia), Andreas Baumbach (Reino Unido), Michael A. Borger (Alemania), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croacia), Jean-Philippe Collet (Francia), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Chris P. Gale (Reino Unido), Sigrun Halvorsen (Noruega), Bernard Iung (Francia), Tiny Jaarsma (Suecia), Aleksandra Konradi (Rusia), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (República Checa), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Lis Neubeck (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Eva Prescott (Dinamarca), Amina Rakisheva (Kazajstán), Marta Sitges (España) y Rhian M. Touyz (Reino Unido).

Consejo de la EACTS: Friedhelm Beyersdorf (Alemania), Lorenzo Galletti (Italia), Mark Hazekamp (Países Bajos), Peter Licht (Dinamarca), Patrick Myers (Suiza), Patrick Perier (Alemania), Richard Prager (Estados Unidos), Eric Roessner (Alemania), J. Rafael Sádaba (España), Matthias Siepe (Alemania), Konstantinos Tsagakis (Alemania) y Alicja Zientara (Reino Unido).

BIBLIOGRAFÍA

- Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, De Bonis M, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Pierard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A. EORP VHD. II Investigators. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140:1156–1169.
- Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, Alahdab F, Alashi A, Alipour V, Arabloo J, Azari S, Barthelemy CM, Benziger CP, Berman AE, Bijani A, Carrero JJ, Carvalho F, Daryani A, Duraes AR, Esteghamati A, Farid TA, Farzadfar F, Fernandes E, Filip I, Gad MM, Hamidi S, Hay SI, Ilesanmi OS, Naghibi Irvani SS, Jurisson M, Kasaiean A, Kengne AP, Khan AR, Kisa A, Kisa S, Kolte D, Manafi N, Manafi A, Mensah GA, Mirrakhimov EM, Mohammad Y, Mokdad AH, Ngoi RI, Thi Nguyen HL, Nguyen TH, Nixon MR, Otto CM, Patel S, Pilgrim T, Radfar

- A, Rawaf DL, Rawaf S, Rawasia WF, Rezapour A, Roeber L, Saad AM, Saadatagah S, Senthilkumaran S, Sliwa K, Tesfay BE, Tran BX, Ullah I, Vaduganathan M, Vasankari TJ, Wolfe CDA, Yonemoto N, Roth GA. Global Burden of Disease Study Nonrheumatic Valve Disease Collaborators Global, regional, and national burden of calcific aortic valve and degenerative mitral valve diseases, 1990–2017. *Circulation*. 2020;141:1670–1680.
3. Cahill TJ, Prothero A, Wilson J, Kennedy A, Brubert J, Masters M, Newton JD, Dawkins S, Enriquez-Sarano M, Prendergast BD, Myerson SG. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart*. 2021. <http://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318482>.
 4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioanni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martín U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL. ESC Scientific Document Group 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075–3128.
 5. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Iung B, Klain J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwertmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K. ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42:563–645.
 6. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Dreznar JA, Halle M, Hansen D, Heidebuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M. ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42:17–96.
 7. Agricola E, Ancona F, Brochet E, Donal E, Dweck M, Faletta F, Lancellotti P, Mahmoud-Elsayed H, Marsan NA, Maurovich-Hovart P, Monaghan M, Ribeiro J, Sade LE, Swaans M, Von Bardeleben RS, Wunderlich N, Zamorano JL, Popescu BA, Cosyns B, Edvardsen T. The structural heart disease interventional imager rationale, skills and training: a position paper of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22:471–479.
 8. Hahn RT, Mahmood F, Kodali S, Lang R, Monaghan M, Gillam LD, Swaminathan M, Bonow RO, von Bardeleben RS, Bax JJ, Grayburn P, Zoghbi WA, Sengupta PP, Chandrasekhar Y, Little SH. Core competencies in echocardiography for imaging structural heart disease interventions: an expert consensus statement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:2560–2570.
 9. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel MA, Donal E, Vannan MA, Chambers J, Rosenhek R, Habib G, Lloyd G, Nistri S, Garbi M, Marchetta S, Fattouch K, Coisne A, Montaigne D, Modine T, Davin L, Gach O, Radermecker M, Liu S, Gillam L, Rossi A, Galli E, Iardi F, Tastet L, Capoulade R, Zilberszac R, Vollema EM, Delgado V, Cosyns B, Lafitte S, Bernard A, Pierard LA, Bax JJ, Pibarot P. Outcomes of patients with asymptomatic aortic stenosis followed up in heart valve clinics. *JAMA Cardiol*. 2018;3:1060–1068.
 10. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung B, Otto CM, Tornos P, Donal E, Prendergast B, Magne J, La Canna G, Pierard LA, Maurer G. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper-heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *Eur Heart J*. 2013;34:1597–1606.
 11. Chambers JB, Prendergast B, Iung B, Rosenhek R, Zamorano JL, Pierard LA, Modine T, Falk V, Kappetein AP, Pibarot P, Sundt T, Baumgartner H, Bax JJ, Lancellotti P. Standards defining a 'Heart Valve Centre': ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. *Eur Heart J*. 2017;38:2177–2183.
 12. Badheka AO, Patel NJ, Panaich SS, Patel SV, Jhamnani S, Singh V, Pant S, Patel N, Patel N, Arora S, Thakkar B, Manwar S, Dhoble A, Patel A, Savani C, Patel J, Chothani A, Savani GT, Deshmukh A, Grines CL, Curtis J, Mangi AA, Cleman M, Forrest JK. Effect of hospital volume on outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2015;116:587–594.
 13. Nishimura RA, O'Gara PT, Bavaria JE, Brindis RG, Carroll JD, Kavinsky CJ, Lindman BR, Linderbaum JA, Little SH, Mack MJ, Mauri L, Miranda WR, Shahian DM, Sundt TM. 2019 AATS/ACC/AASE/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: a proposal to optimize care for patients with valvular heart disease: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2609–2635.
 14. Chhatrivala AK, Vemulapalli S, Szerlip M, Kodali S, Hahn RT, Saxon JT, Mack MJ, Ailawadi G, Rymer J, Manandhar P, Kosinski AS, Sorajja P. Operator experience and outcomes of transcatheter mitral valve repair in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2955–2965.
 15. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhke L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas P. European Society of Cardiology European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41:12–85.
 16. Vemulapalli S, Carroll JD, Mack MJ, Li Z, Dai D, Kosinski AS, Kumbhani DJ, Ruiz CE, Thourani VH, Hanzel G, Gleason TG, Herrmann HC, Brindis RG, Bavaria JE. Procedural volume and outcomes for transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2019;380:2541–2550.
 17. Mao J, Redberg RF, Carroll JD, Marinac-Dabic D, Laschinger J, Thourani V, Mack M, Sedrakyan A. Association between hospital surgical aortic valve replacement volume and transcatheter aortic valve replacement outcomes. *JAMA Cardiol*. 2018;3:1070–1078.
 18. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, Badhwar V, Bavaria JE, Elmariah S, Hung JW, Lindenfeld J, Morris A, Satpathy R, Whisenant B, Woo YJ. 2019 AATS/ACC/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: operator and institutional recommendations and requirements for transcatheter mitral valve intervention: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, the American College of Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:96–117.
 19. Garbi M, Chambers J, Pierard L, Maisano F, Lancellotti P. *Heart Valve Specialist Core Syllabus: a learning framework for continuous medical education on valvular heart disease*. European Society of Cardiology. 2021. Disponible en: <https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Valvular-Heart-Disease/heart-valve-specialistcore-syllabus>. Consultado 20 Jul.
 20. Dreyfus G, Windecker S. How to shape the future of cardiology and cardiac surgery? *Eur Heart J*. 2020;41:3693–3701.
 21. Iung B, Delgado V, Lazure P, Murray S, Sirnes PA, Rosenhek R, Price S, Metra M, Carrera C, De Bonis M, Haude M, Hindricks G, Bax J, Vahanian A. Educational needs and application of guidelines in the management of patients with mitral regurgitation. A European mixed-methods study. *Eur Heart J*. 2018;39:1295–1303.
 22. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, Varga A, Sicari R, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Zamorano JL, RDeumeaux G, Kasprzak JD, Roelandt JR. European Association of E. Document European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:893–905.
 23. Chambers JB, Garbi M, Nieman K, Myerson S, Pierard LA, Habib G, Zamorano JL, Edvardsen T, Lancellotti P, Delgado V, Cosyns B, Donal E, Dulgheru R, Galderisi M, Lombardi M, Muraru D, Kauffmann P, Cardim N, Haugaa K, Rosenhek R. This document was reviewed by members of the ESCD. Appropriateness criteria for the use of cardiovascular imaging in heart valve disease in adults: a European Association of Cardiovascular Imaging report of literature review and current practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:489–498.
 24. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:611–644.
 25. Baumgartner HC, Hung JC, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller Jr F, Otto CM. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:254–275.
 26. Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl J, Desai MY, Kearney L, Lancellotti P, Marwick TH, Sato K, Takeuchi M, Zito C, Casalta AC, Mohty D, Pierard L, Habib G, Donal E. Distribution and prognostic significance of left ventricular global longitudinal strain in asymptomatic significant aortic stenosis: an individual participant data meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:84–92.
 27. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, Abou R, Vollema EM, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of right ventricular free wall longitudinal strain in patients with significant functional tricuspid regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e660086.
 28. van Rosendaal PJ, van Wijngaarden SE, Kamperidis V, Kong WKF, Leung M, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Integrated imaging of echocardiography and computed tomography to grade mitral regurgitation severity in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2017;38:2221–2226.
 29. Schulz E, Tamm A, Kasper-Konig W, Beiras-Fernandez A, Vahl CF, Munzel T, von Bardeleben RS. Transapical implantation of a transcatheter aortic valve prosthesis into a mitral annuloplasty ring guided by real-time three-dimensional cardiac computed tomography-fluoroscopy fusion imaging. *Eur Heart J*. 2018;39:327–328.
 30. Henri C, Pierard LA, Lancellotti P, Mongeon FP, Pibarot P, Basmadjian AJ. Exercise testing and stress imaging in valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2014;30:1012–1026.
 31. Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2251–2260.
 32. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Tribouilloy C, Gueret P. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108:319–324.
 33. Bing R, Cavalante JL, Everett RJ, Clavel MA, Newby DE, Dweck MR. Imaging and impact of myocardial fibrosis in aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:283–296.
 34. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2614–2662.
 35. Cuffe C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Humbert D, Tubach F, Duval X, Iung B, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with hemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011;97:721–726.
 36. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, Michelena HI, Cuffe C, Larose E, Capoulade R, Vahanian A, Enriquez-Sarano M.

- The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2329–2338.
37. Pibarot P, Magne J, Leipsic J, Cote N, Blanke P, Thourani VH, Hahn R. Imaging for predicting and assessing prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:149–162.
 38. Pulerwitz TC, Khalique OK, Leb J, Hahn RT, Nazif TM, Leon MB, George I, Vahl TP, D'Souza B, Bapat VN, Dumeer S, Kodali SK, Einstein AJ. Optimizing cardiac CT protocols for comprehensive acquisition prior to percutaneous MV and TV repair/replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:836–850.
 39. San S, Ravis E, Tessonier L, Philip M, Cammilleri S, Lavagna F, Norscini G, Arregle F, Martel H, Oliver L, Torras O, Renard S, Ambrosi P, Camoin L, Casalta AC, Hubert S, Casalta JP, Gouriet F, Riberi A, Avierinos JF, Lepidi H, Collart F, Raoult D, Drancourt M, Habib G. Prognostic value of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1031–1040.
 40. Habib G, Erba PA, Lung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, Popescu BA, Prendergast B, Tornos P, Sadeghpour A, Oliver L, Vaskelyte JJ, Sow R, Axler O, Maggioni AP, Lancellotti P. EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40:3222–3232.
 41. Clavel MA, Tribouilloy C, Vanoverschelde JL, Pizarro R, Suri RM, Szymanski C, Lazam S, Oberti P, Michelena HI, Jaffe A, Enriquez-Sarano M. Association of B-type natriuretic peptide with survival in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1297–1307.
 42. Lindman BR, Clavel MA, Abu-Alhaya'a R, Cote N, Dagenais F, Novak E, Voisine P, Poulin A, Arsenaault BJ, Desmeules P, Dahou A, Taster L, Aldahoun K, Bosse Y, Mathieu P, Pibarot P. Multimarker approach to identify patients with higher mortality and rehospitalization rate after surgical aortic valve replacement for aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:2172–2181.
 43. Tasset L, Tribouilloy C, Marechaux S, Vollema EM, Delgado V, Salaun E, Shen M, Capoulade R, Clavel MA, Arsenaault M, Bedard E, Bernier M, Beaudoin J, Narula J, Lancellotti P, Bax JJ, Genereux P, Pibarot P. Staging cardiac damage in patients with asymptomatic aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:550–563.
 44. Genereux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, Svensson LG, Kapadia S, Tuzcu EM, Thourani VH, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY, Cohen DJ, Lindman BR, McAndrew T, Alu MC, Douglas PS, Hahn RT, Kodali SK, Smith CR, Miller DC, Webb JG, Leon MB. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J*. 2017;38:3351–3358.
 45. Authors/Task Force m. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann JF, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 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.
 46. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
 47. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, Piccoli A, Ferrero V, Lunardi M, Gottin L, Zanetti C, Faggiani G, Ribichini F. Physiologic evaluation of coronary lesions using instantaneous wave-free ratio (iFR) in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2018;13:1512–1519.
 48. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, Piccoli A, Ferrero V, Lunardi M, Barbierato M, Caprioglio F, Vassanelli C, Ribichini F. Coronary physiology in patients with severe aortic stenosis: comparison between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Int J Cardiol*. 2017;243:40–46.
 49. Osnaubridge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, Rich JB. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:400–408 discussion 408.
 50. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, Di Bartolomeo R, Parolari A. Does EuroSCORE II perform better than its original versions?. A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013;34:22–29.
 51. Provenchere S, Chevalier A, Ghodbane W, Bouleti C, Montravers P, Longrois D, Lung B. Is the EuroSCORE II reliable to estimate operative mortality among octogenarians? *PLoS One*. 2017;12:e0560187.
 52. Lung B, Laouenan C, Himbert D, Eltchaninoff H, Chevrel K, Donzeau-Gogue P, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Laskar M, Vahanian A, Gilard M. FRANCE 2 Investigators Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. *Heart*. 2014;100:1016–1023.
 53. Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, Peterson ED, Mack MJ, Shahian DM, Grover FL, Tuzcu EM, Thourani VH, Carroll J, Brennan JM, Brindis RG, Rumsfeld J, Holmes Jr DR. Steering Committee of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy R. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality after transcatheter aortic valve replacement. *JAMA Cardiol*. 2016;1:46–52.
 54. Arnold SV, Reynolds MR, Lei Y, Magnuson EA, Kirtane AJ, Kodali SK, Zajarias A, Thourani VH, Green P, Rodes-Cabau J, Beohar N, Mack MJ, Leon MB, Cohen DJ. PARTNER Investigators. Predictors of poor outcomes after transcatheter aortic valve replacement: results from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) trial. *Circulation*. 2014;129:2682–2690.
 55. Afilalo J. The Clinical Frailty Scale: Upgrade your eyeball test. *Circulation*. 2017;135:2025–2027.
 56. Kundi H, Popma JJ, Reynolds MR, Strom JB, Pinto DS, Valsdottir LR, Shen C, Choi E, Yeh RW. Frailty and related outcomes in patients undergoing transcatheter valve therapies in a nationwide cohort. *Eur Heart J*. 2019;40:2231–2239.
 57. Hosler QP, Maltagliati AJ, Shi SM, Afilalo J, Popma JJ, Khabbaz KR, Laham RJ, Guibone K, Kim DH. A practical two-stage frailty assessment for older adults undergoing aortic valve replacement. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:2031–2037.
 58. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet*. 2019;394:1376–1386.
 59. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc*. 1983;31:721–727.
 60. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefevre T, Piazza N, Lachapelle K, Martucci G, Lamy A, Labinaz M, Peterson MD, Arora RC, Noiseux N, Rassi A, Palacios JF, Genereux P, Lindman BR, Asgar AW, Kim CA, Trnkus A, Morais JA, Langlois Y, Rudski LG, Morin JF, Popma JJ, Webb JG, Perrault LP. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:689–700.
 61. Goldfarb M, Lauck S, Webb JG, Asgar AW, Perrault LP, Piazza N, Martucci G, Lachapelle K, Noiseux N, Kim DH, Popma JJ, Lefevre T, Labinaz M, Lamy A, Peterson MD, Arora RC, Morais JA, Morin JF, Rudski LG, Afilalo J. Malnutrition and mortality in frail and non-frail older adults undergoing aortic valve replacement. *Circulation*. 2018;138:2202–2211.
 62. Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, Arai T, Kohno T, Shimizu H, Fukuda K, Naganuma T, Mizutani K, Araki M, Tada N, Yamanaka F, Shirai S, Tabata M, Ueno H, Takagi K, Higashimori A, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Frequency and consequences of cognitive impairment in patients underwent transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2018;122:844–850.
 63. Puri R, Lung B, Cohen DJ, Rodes-Cabau J. TAVI or no TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2016;37:2217–2225.
 64. Gunter RL, Kilgo P, Guyton RA, Chen EP, Puskas JD, Cooper WA, Halkos ME, Lattouf OM, Babaliaros V, Myung R, Leshnowar B, Thourani VH. Impact of preoperative chronic lung disease on survival after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:1322–1328.
 65. Allende R, Webb JG, Munoz-Garcia AJ, de Jaegere P, Tamburino C, Dager AE, Cheema A, Serra V, Amat-Santos I, Velianou JL, Barbanti M, Dvir D, Alonso-Briales JH, Nuis RJ, Faqiri E, Imme S, Benitez LM, Cucional AM, Al Latwafi H, Garcia del Blanco B, Lopez J, Natarajan MK, DeLarocheliere R, Urena M, Ribeiro HB, Dumont E, Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J. Advanced chronic kidney disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights on clinical outcomes and prognostic markers from a large cohort of patients. *Eur Heart J*. 2014;35:2685–2696.
 66. Tirado-Conte G, Rodes-Cabau J, Rodriguez-Olivares R, Barbanti M, Lhermusier T, Amat-Santos I, Toggweiler S, Cheema AN, Munoz-Garcia AJ, Serra V, Giordana F, Veiga G, Jimenez-Quevedo P, Campelo-Parada F, Lorez L, Todaro D, Del Trigo M, Hernandez-Garcia JM, Garcia Del Blanco B, Bruno F, de la Torre Hernandez JM, Stella P, Tamburino C, Macaya C, Nombela-Franco L. Clinical outcomes and prognosis markers of patients with liver disease undergoing transcatheter aortic valve replacement: a propensity score-matched analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e005727.
 67. Abramowitz Y, Kazuno Y, Chakravarty T, Kawamori H, Maeno Y, Anderson D, Allison Z, Mangat G, Cheng W, Gopal A, Jiliahawi H, Mack MJ, Makkar RR. Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38:1194–1203.
 68. Lindman BR, Arnold SV, Bagur R, Clarke L, Coylewright M, Evans F, Hung J, Lauck SB, Peschin S, Sachdev V, Tate LM, Wasfy JH, Otto CM. Priorities for patient-centered research in valvular heart disease: a report from the National Heart Lung, and Blood Institute Working Group. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015975.
 69. Hejjaji V, Cohen DJ, Carroll JD, Li Z, Manandhar P, Vemulapalli S, Nelson AJ, Malik AO, Mack MJ, Spertus JA, Arnold SV. Practical application of patient-reported health status measures for transcatheter valve therapies: insights from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapies Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14:e007187.
 70. Steiner JM, Cooper S, Kirkpatrick JN. Palliative care in end-stage valvular heart disease. *Heart*. 2017;103:1233–1237.
 71. Timmis A, Gale CP, Flather M, Mani Dakis N, Vardas P. Cardiovascular disease statistics from the European atlas: inequalities between high- and middle-income member countries of the ESC. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4:1–3.
 72. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. ESC Scientific Document Group 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
 73. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon M, De Backer G, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozlu L, Wiklund O. ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188.

74. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Galman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL. ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
75. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Likhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Committee RAS. Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:3377–3385.
76. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2015;132:624–632.
77. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, Clemens A, Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S, Wallentin L. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016;134:589–598.
78. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, Ruff CT, Antman EM, Braunwald E, Giugliano RP. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1372–1382.
79. Rankin JS, Grau-Sepulveda MV, Ad N, Damiano Jr RJ, Gillinov AM, Brennan JM, McCarthy PM, Thourani VH, Jacobs JP, Shahian DM, Badhwar V. Associations between surgical ablation and operative mortality after mitral valve procedures. *Ann Thorac Surg*. 2018;105:1790–1796.
80. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:847–854.
81. Martin Gutierrez E, Castano M, Gualis J, Martinez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, Laguna G. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57:252–262.
82. Whitlock RP, Bellef-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, Reents W, Buderer P, Baddour AJ, Fila P, Devereaux PJ, Bogachev-Prokophiev A, Boening A, Teoh KHT, Tagarakis GI, Slaughter MS, Royce AG, McGuinness S, Alings M, Punjabi PP, Mazer CD, Folkerling RJ, Colli A, Avezum A, Nakamya J, Balasubramanian K, Vincent J, Voisine P, Lamy A, Yusuf S, Connolly SJ. LAAOS III Investigators. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med*. 2021;384:2081–2091.
83. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JJ, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
84. Wang KL, Lip GY, Lin SJ, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in Asian patients with nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:2555–2561.
85. Badhwar V, Rankin JS, Ad N, Grau-Sepulveda M, Damiano RJ, Gillinov AM, McCarthy PM, Thourani VH, Suri RM, Jacobs JP, Cox JL. Surgical ablation of atrial fibrillation in the United States: trends and propensity matched outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2017;104:493–500.
86. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose Jr JJ, Moskowitz AJ, Voisine P, Ailawadi G, Bouchard D, Smith PK, Mack MJ, Acker MA, Mullen JC, Rose EA, Chang HL, Puskas JD, Couderc JP, Gardner TJ, Varghese R, Horvath KA, Bolling SF, Michler RE, Geller NL, Ascheim DD, Miller MA, Bagiella E, Moquete EG, Williams P, Taddei-Peters WC, O'Gara PT, Blackstone EH, Argenziano M, Investigators C. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:1399–1409.
87. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei AC, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie SC. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. CD011814.
88. Wang H, Han J, Wang Z, Liu Z, Liu Z, Jin Y, Han H. A prospective randomized trial of the cut-and-sew Maze procedure in patients undergoing surgery for rheumatic mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:608–617.
89. Lawrence CP, Henn MC, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Maniar HS, Damiano Jr RJ. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:955–961.
90. Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano Jr RJ. The Cox-Maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:8–14.
91. Karki P, Uranw S, Bastola S, Mahato R, Shrestha NR, Sherpa K, Dhungana S, Oduyay A, Gurung K, Pandey N, Agrawal K, Shah P, Rothenbuehler M, Juni P, Pilgrim T. Effectiveness of systematic echocardiographic screening for rheumatic heart disease in Nepalese schoolchildren: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:420–426.
92. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, Taubert KA. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;119:1541–1551.
93. Remenyi B, Carapetis J, Wyber R, Taubert K, Mayosi BM. World Heart Federation Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:284–292.
94. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, Yacoub MH, Zuhlke LJ. Rheumatic heart disease worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1397–1416.
95. Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, Regmi PR, Remenyi B, Sliwa-Hahnle K, Zuhlke LJ, Sable C. American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology/Contemporary diagnosis and management of rheumatic heart disease: implications for closing the gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e337–e357.
96. le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, Vancraeynest D, Van Dyck M, Robert A, Gerber BL, Pasquet A, El Khoury G, Vanoverschelde JL. Functional anatomy of aortic regurgitation: accuracy, prediction of surgical reparability, and outcome implications of transesophageal echocardiography. *Circulation*. 2007;116:1264–1269.
97. Lansac E, Di Centa I, Raoux F, Al Attar N, Acar C, Joudinaud T, Raffoul R. A lesional classification to standardize surgical management of aortic insufficiency towards valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:872–878discussion 878–880.
98. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL; European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:223–244.
99. Alashi A, Khullar T, Mentias A, Gillinov AM, Roselli EE, Svensson LG, Popovic ZB, Griffin BP, Desai MY. Long-term outcomes after aortic valve surgery in patients with asymptomatic chronic aortic regurgitation and preserved LVEF: impact of baseline and follow-up global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:12–21.
100. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, Bolen MA, Connolly SM, Cuellar-Calabria H, Czerny M, Devereux RB, Erbel RA, Fattori R, Isselbacher EM, Lindsay JM, McCulloch M, Michelena HI, Nienaber CA, Oh JK, Pepi M, Taylor AJ, Weinsaft JW, Zamorano JL, Dietz H, Eagle K, Elefteriades J, Jondeau G, Rousseau H, Schepens M. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:119–182.
101. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ. ESC Committee for Practice Guidelines 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873–2926.
102. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsov T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233–270.
103. Freeman LA, Young PM, Foley TA, Williamson EE, Bruce CJ, Greason KL. CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200:W581–W592.
104. Amsallem M, Ou P, Milleron O, Henry-Feugeas MC, Detaint D, Arnould F, Vahanian A, Jondeau G. Comparative assessment of ascending aortic aneurysms in Marfan patients using ECG-gated computerized tomographic angiography versus trans-thoracic echocardiography. *Int J Cardiol*. 2015;184:22–27.
105. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation*. 2002;106:2687–2693.
106. Kaneko T, Ejiofor JI, Neely RC, McGurk S, Ivkovic V, Stevenson LW, Leacche M, Cohn LH. Aortic regurgitation with markedly reduced left ventricular function is not a contraindication for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:41–47.
107. Tomos P, Sambola A, Permyaner-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1012–1017.
108. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation*. 1999;99:1851–1857.

109. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:746–752.
110. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, Fett SL, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL. Excess mortality due to coronary artery disease after valve surgery: secular trends in valvular regurgitation and effect of internal mammary artery bypass. *Circulation*. 1998;98:108–115.
111. Fiedler AG, Bhambhani V, Laikhter E, Picard MH, Wasfy MM, Tolis G, Melnitchouk S, Sundt TM, Wasfy JH. Aortic valve replacement associated with survival in severe regurgitation and low ejection fraction. *Heart*. 2018;104:835–840.
112. Forman R, Firth BG, Barnard MS. Prognostic significance of preoperative left ventricular ejection fraction and valve lesion in patients with aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 1980;45:1120–1125.
113. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation*. 1991;84:1625–1635.
114. Bhudia SK, McCarthy PM, Kumpati GS, Helou J, Hoercher KJ, Rajeswaran J, Blackstone EH. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1465–1471.
115. Sambola A, Tornos P, Ferreira-Gonzalez I, Evangelista A. Prognostic value of preoperative indexed end-systolic left ventricle diameter in the outcome after surgery in patients with chronic aortic regurgitation. *Am Heart J*. 2008;155:1114–1120.
116. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, Enriquez-Sarano M, Pislaru SV, Schaff HV, Pellikka PA. Outcomes in chronic hemodynamically significant aortic regurgitation and limitations of current guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1741–1752.
117. Mentias A, Feng K, Alashi A, Rodriguez LL, Gillinov AM, Johnston DR, Sabik JF, Svensson LG, Grimm RA, Griffin BP, Desai MY. Long-term outcomes in patients with aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2144–2153.
118. de Meester C, Gerber BL, Vancraeynest D, Pouleur AC, Noirhomme P, Pasquet A, de Kerchove L, El Khoury G, Vanoverschelde JL. Do guideline-based indications result in an outcome penalty for patients with severe aortic regurgitation? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:2126–2138.
119. Sawaya FJ, Deutsch MA, Seiffert M, Yoon SH, Codner P, Wickramarachchi U, Latib A, Petronio AS, Rodes-Cabau J, Taramasso M, Spaziano M, Bosmans J, Biasco L, Mylotte D, Savontaus M, Gheeraert P, Chan J, Jorgensen TH, Sievert H, Mocetti M, Lefevre T, Maisano F, Mangieri A, Hildick-Smith D, Kornowski R, Makkar R, Bleiziffer S, Sondergaard L, De Backer O. Safety and efficacy of transcatheter aortic valve replacement in the treatment of pure aortic regurgitation in native valves and failing surgical bioprostheses: results from an International Registry Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1048–1056.
120. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, Schofer N, Fiorina C, Munoz-Garcia AJ, Yzeiraj E, Amat-Santos JJ, Tchetché D, Jung C, Fujita B, Mangieri A, Deutsch MA, Ubbén T, Deuschl F, Kuwata S, De Biase C, Williams T, Dhoble A, Kim WK, Ferrari E, Barbanti M, Vollema EM, Miceli A, Giannini C, Attizzani GF, Kong WKF, Gutierrez-Ibanez E, Jimenez Diaz VA, Wijeyesundara HK, Kaneko H, Chakravarty T, Makar M, Sievert H, Hengstenberg C, Prendergast BD, Vincent F, Abdel-Wahab M, Nombela-Franco L, Silaschi M, Tarantini G, Butter C, Ensinger SM, Hildick-Smith D, Petronio AS, Yin WH, De Marco F, Testa L, Van Mieghem NM, Whisenant BK, Kuck KH, Colombo A, Kar S, Moris C, Delgado V, Maisano F, Nietlispach F, Mack MJ, Schofer J, Schaefer U, Bax JJ, Frerker C, Latib A, Makkar RR. Transcatheter aortic valve replacement in pure native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2752–2763.
121. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, Delorme G, Mimoun L, Krapf L, Hamroun D, Beroud C, Roy C, Vahanian A, Boileau C. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation*. 2012;125:226–232.
122. Desai MY, Kalahasti V, Hutt Centeno E, Chen K, Alashi A, Rivas CG, Roselli EE, Johnston DR, Griffin BP, Svensson LG. Adult patients with Marfan syndrome and ascending aortic surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:733–734.
123. Borger MA, Preston M, Ivanov J, Fedak PW, Davierwala P, Armstrong S, David TE. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:677–683.
124. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, Elefteriades JA. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:476–491.
125. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:17–27.
126. Oliver JM, Alonso-Gonzalez R, Gonzalez AE, Gallego P, Sanchez-Recalde A, Cuesta E, Aroca A, Lopez-Sendon JL. Risk of aortic root or ascending aorta complications in patients with bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol*. 2009;104:1001–1006.
127. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, Eidem B, Edwards WD, Sundt TM, 3rd. Enriquez-Sarano M. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2011;306:1104–1112.
128. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, Webb GD, Siu SC. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2008;300:1317–1325.
129. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1877–1880.
130. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixido G, De Backer J, Muino-Mosquera L, Naudion S, Zordan C, Morisaki T, Morisaki H, Von Kodolitsch Y, Dupuis-Girod S, Morris SA, Jeremy R, Odent S, Ades LC, Bakshi M, Holman K, LeMaire S, Milleron O, Langeois M, Spentchian M, Aubart M, Boileau C, Pyeritz R, Milewicz DM. Montalcino Aortic Consortium International Registry of patients carrying TGFBR1 or TGFBR2 mutations: results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:548–558.
131. Aicher D, Fries R, Rodionycheva S, Schmidt K, Langer F, Schafers HJ. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:127–132.
132. de Meester C, Pasquet A, Gerber BL, Vancraeynest D, Noirhomme P, El Khoury G, Vanoverschelde JL. Valve repair improves the outcome of surgery for chronic severe aortic regurgitation: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:1913–1920.
133. Klotz S, Stock S, Sievers HH, Diwoky M, Petersen M, Stierle U, Richardt D. Survival and reoperation pattern after 20 years of experience with aortic valvesparing root replacement in patients with tricuspid and bicuspid valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:1403–1411e1401.
134. Elbatarny M, Tam DY, Edelman JJ, Rocha RV, Chu MWA, Peterson MD, El-Hamamsy I, Appoo JJ, Friedrich JO, Boodhwani M, Yanagawa B, Ouzounian M. Canadian Thoracic Aortic Collaborative Investigators Valve-sparing root replacement versus composite valve grafting in aortic root dilation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2020;110:296–306.
135. Leontyev S, Schamberger L, Davierwala PM, Von Aspern K, Etz C, Lehmann S, Misfeld M, Borger MA. Early and late results after David vs Bentall procedure: a propensity matched analysis. *Ann Thorac Surg*. 2020;110:120–126.
136. Mastrobuoni S, de Kerchove L, Navarra E, Watremez C, Vancraeynest D, Rubay J, Noirhomme P, El Khoury G. Long-term experience with valve-sparing reimplantation technique for the treatment of aortic aneurysm and aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:14–23.
137. Lansac E, Di Centa I, Sleilaty G, Lejeune S, Khelil N, Berrebi A, Diakov C, Mankoubi L, Malergue MC, Noghin M, Zannis K, Salvi S, Dervanian P, Debauchez M. Long-term results of external aortic ring annuloplasty for aortic valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50:350–360.
138. Mazina A, Rocha RV, El-Hamamsy I, Ouzounian M, Yanagawa B, Bhatt DL, Verma S, Friedrich JO. Ross procedure vs mechanical aortic valve replacement in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3:978–987.
139. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Schoof PH, van Suylen RJ, van Herwerden LA, Zondervan PE, Roos-Hesselink JW, Eijkemans MJ, Yacoub MH, Bogers AJ. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2009;119:222–228.
140. Lee H, Cho YH, Sung K, Kim WS, Park KH, Jeong DS, Park PW, Lee YT. Clinical outcomes of root reimplantation and Bentall procedure: propensity score matching analysis. *Ann Thorac Surg*. 2018;106:539–547.
141. Elder DH, Wei L, Szwejkowski BR, Libianto R, Nadir A, Pauriah M, Rekhraj S, Lim TK, George J, Doney A, Pringle SD, Choy AM, Struthers AD, Lang CC. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2084–2091.
142. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexler H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1169–1186.
143. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, Pearson GD, Selamet Tierney ES, Levine JC, Atz AM, Benson DW, Braverman AC, Chen S, De Backer J, Gelb BD, Grossfeld PD, Klein GL, Lai WW, Liou A, Loeys BL, Markham LW, Olson AK, Paridon SM, Pemberton VL, Pierpont ME, Pyeritz RE, Radkowski E, Roman MJ, Sharkey AM, Stylianou MP, Wechsler SB, Young LT, Mahony L. Pediatric Heart Network Investigators Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:2061–2071.
144. Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, Teixido-Tura G, Sanz P, Gutierrez L, Gracia T, Centeno J, Rodriguez-Palmares J, Rufinlanhas JJ, Cortina J, Ferreira-Gonzalez I, Garcia-Dorado D. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2016;37:978–985.
145. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:2787–2795.
146. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, Attias D, Tubach F, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Barthelet M, Sassocas F, Pangaud N, Naudion S, Thomas-Chabaneix J, Dulac Y, Edouard T, Wolf JE, Faivre L, Odent S, Basquin A, Habib G, Collignon P, Boileau C, Jondeau G. Marfan Sartin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36:2160–2166.
147. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34:3491–3500.
148. Mullen M, Jin XY, Child A, Stuart AG, Dodd M, Aragon-Martin JA, Gaze D, Kiotsekoglou A, Yuan L, Hu J, Foley C, Van Dyck L, Knight R, Clayton T, Swan L, Thomson JDR, Erdem C, Crossman D, Flather M. AIMS Investigators. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2020;394:2263–2270.
149. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi ML, Arias AM, Krauss JG, Cagide AM. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1705–1714.

150. Weisenberg D, Omelchenko A, Shapira Y, Vaturi M, Monakier D, Bental T, Sagie A. Mid-term echocardiographic progression of patients with moderate aortic regurgitation: implications for aortic valve surgery. *J Heart Valve Dis.* 2013;22:192–194.
151. Budts W, Pieleas GE, Roos-Hesselink JW, Sanz de la Garza M, D'Ascenzi F, Giannakoulas G, Muller J, Oberhoffer R, Ehringer-Schetitska D, Herceg-Cavrak V, Gabriel H, Corrado D, van Buuren F, Niebauer J, Borjesson M, Caselli S, Fritsch P, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Stuart AG, Papadakis M. Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with Congenital Heart Disease (CHD): position statement of the Sports Cardiology & Exercise Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Adult Congenital Heart Disease and the Sports Cardiology, Physical Activity and Prevention Working Group of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2020;41:4191–4199.
152. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J.* 2016;37:3515–3522.
153. Prihadi EA, Vollema EM, Ng ACT, Ajmone Marsan N, Bax JJ, Delgado V. Determinants and prognostic implications of left ventricular mechanical dispersion in aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20:740–748.
154. Ilardi F, Marchetta S, Martinez C, Sprynger M, Ancion A, Manganaro R, Sugimoto T, Tsugu T, Postolache A, Piette C, Cicienia M, Esposito G, Galderisi M, Oury C, Dulgheru R, Lancellotti P. Impact of aortic stenosis on layer-specific longitudinal strain: relationship with symptoms and outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21:408–416.
155. Rusinaru D, Bohbot Y, Djelaili F, Delpierre Q, Altes A, Serbout S, Kubala M, Marechaux S, Tribouilloy C. Normative reference values of cardiac output by pulsed-wave Doppler echocardiography in adults. *Am J Cardiol.* 2021;140:128–133.
156. Rusinaru D, Malaquin D, Marechaux S, Debry N, Tribouilloy C. Relation of dimensionless index to long-term outcome in aortic stenosis with preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:766–775.
157. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation.* 2007;115:2856–2864.
158. Rusinaru D, Bohbot Y, Ringle A, Marechaux S, Diouf M, Tribouilloy C. Impact of low stroke volume on mortality in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39:1992–1999.
159. Guzzetti E, Poulin A, Annabi MS, Zhang B, Kalavrouzotis D, Couture C, Dagenais F, Pibarot P, Clavel MA. Transvalvular flow, sex, and survival after valve replacement surgery in patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1897–1909.
160. Annabi MS, Touboul E, Dahou A, Burwash IG, Bergler-Klein J, Enriquez-Sarano M, Orwat S, Baumgartner H, Mascherbauer J, Mundigler G, Cavalcanti JL, Larose E, Pibarot P, Clavel MA. Dobutamine stress echocardiography for management of low-flow, low-gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:475–485.
161. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcanti JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Munoz-Garcia AJ, Garcia Del Blanco B, Zajarías A, Lisko JC, Hayek S, Babaliarios V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto WY, Clavel MA, de Agustín A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Puri R, Pelletier-Beaumont E, Cote M, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the TOPAS-TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1297–1308.
162. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1259–1267.
163. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Araoz PA, Michelena HI, Cuff C, Larose E, Miller JD, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1202–1213.
164. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, Renard C, Gun M, Jenkins WSA, Macron L, Schriest JW, Lacomis JM, Nguyen V, Galian Gay L, Cuellar Calabria H, Ntalas I, Cartledge TRG, Prendergast B, Rajani R, Evangelista A, Cavalcanti JL, Newby DE, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Dweck MR. Computed tomography aortic valve calcium scoring in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11:e007146.
165. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, Tan TC, Elmariah S, Picard MH, Hung J. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2013;34:1906–1914.
166. Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, Mentaverri R, Kamel S, Slama M, Levy F. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:55–66.
167. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebo A, Pedersen TR, Skjaerpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann FJ, Gohlke-Barwolf C. Outcome of patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation.* 2011;123:887–895.
168. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, Marsan NA, Mertens B, Dulgheru R, Lancellotti P, Clavel MA, Pibarot P, Genereux P, Leon MB, Delgado V, Bax JJ. Association of left ventricular global longitudinal strain with asymptomatic severe aortic stenosis: natural course and prognostic value. *JAMA Cardiol.* 2018;3:839–847.
169. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Goncalves A, Hahn RT, Keane MG, La Canna G, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Silvestry FE, Vanoverschelde JL, Gillam LD. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2011;32:2189–2214.
170. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation.* 2004;109:2302–2308.
171. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2016–2025.
172. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2009;104:972–977.
173. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, Bergeron S, Arsenaault M, Le Tourneau T, Ennezat PV, Pibarot P. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 2010;31:1390–1397.
174. Pawade T, Sheth T, Guzzetti E, Dweck MR, Clavel MA. Why and how to measure aortic valve calcification in patients with aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:1835–1848.
175. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, Wolleweber T, Ahmed N, Thornton GD, Kelion AD, Sabharwal N, Newton JD, Ozkor M, Kennon S, Mullen M, Lloyd G, Fontana M, Hawkins PN, Pugliese F, Menezes LJ, Moon JC, Mascherbauer J, Treibel TA. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:128–139.
176. Treibel TA, Lopez B, Gonzalez A, Menacho K, Schofield RS, Ravassa S, Fontana M, White SK, DiSalvo C, Roberts N, Ashworth MT, Diez J, Moon JC. Reappraising myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an invasive and noninvasive study in 133 patients. *Eur Heart J.* 2018;39:699–709.
177. Everet RJ, Tastet L, Clavel MA, Chin CWL, Capoulade R, Vassiliou VS, Kwiecinski J, Gomez M, van Beek EJR, White AC, Prasad SK, Larose E, Tuck C, Semple S, Newby DE, Pibarot P, Dweck MR. Progression of hypertrophy and myocardial fibrosis in aortic stenosis: a multicenter cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11:e007451.
178. Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C, Dobson LE, Pica S, Loudon M, Malley T, Rigoli M, Foley JR, Bijsterveld P, Law GR, Dweck MR, Myerson SG, McCann GP, Prasad SK, Moon JC, Greenwood JP. Myocardial scar and mortality in severe aortic stenosis. *Circulation.* 2018;138:1935–1947.
179. Ternacle J, Krapp L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, Gallet R, Teiger E, Cote N, Clavel MA, Tournoux F, Pibarot P, Damy T. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2638–2651.
180. Tribouilloy C, Levy F, Rusinaru D, Gueret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Jobic Y, Adams C, Lelong B, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Quere JP, Monin JL. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1865–1873.
181. Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Pasquet A, Chauvel C, Metz D, Adams C, Rusinaru D, Gueret P, Monin JL. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J.* 2012;33:2426–2433.
182. Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillat JM, Pasquet A, Le Tourneau T, Petit-Eisenmann H, Gori M, Jobic Y, Bauer F, Chauvel C, Leguerrier A, Tribouilloy C. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1466–1472.
183. Sato K, Sankaramangalam K, Kandregula K, Bullen JA, Kapadia SR, Krishnaswamy A, Mick S, Rodriguez LL, Grimm RA, Menon V, Desai MY, Svensson LG, Griffin BP, Popovic ZB. Contemporary outcomes in low-gradient aortic stenosis patients who underwent dobutamine stress echocardiography. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011168.
184. Maes F, Lerakis S, Barbosa Ribeiro H, Gilard M, Cavalcanti JL, Makkar R, Herrmann HC, Windecker S, Enriquez-Sarano M, Cheema AN, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Munoz-Garcia AJ, Garcia Del Blanco B, Zajarías A, Lisko JC, Hayek S, Babaliarios V, Le Ven F, Gleason TG, Chakravarty T, Szeto W, Clavel MA, de Agustín A, Serra V, Schindler JT, Dahou A, Salah-Annabi M, Pelletier-Beaumont E, Cote M, Puri R, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Outcomes from transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis and left ventricular ejection fraction less than 30%: a substudy from the TOPAS-TAVI Registry. *JAMA Cardiol.* 2019;4:64–70.
185. Chadha G, Bohbot Y, Rusinaru D, Marechaux S, Tribouilloy C. Outcome of normal-flow low-gradient severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: a propensity-matched study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012301.
186. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2005;26:1309–1313.
187. Genereux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, Pibarot P, Bax JJ, Bonow RO, Leon MB. Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2263–2288.

188. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, Yun SC, Hong GR, Song JM, Chung CH, Song JK, Lee JW, Park SW. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2020;382:111–119.
189. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343:611–617.
190. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121:151–156.
191. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerds E, de Simone G. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2011;97:301–307.
192. Rusinaru D, Bohbot Y, Kowalski C, Ringle A, Marechaux S, Tribouilloy C. Left atrial volume and mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006615.
193. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Rudbaek TR, Pellikka PA, Moller JE. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:613–620.
194. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP, Strachan FE, Hunter AL, Maria Choy A, Lang CC, Walker S, Boon NA, Newby DE, Mills NL, Dweck MR. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2014;35:2312–2321.
195. Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, Muhlenbruch G, Stanzel S, Gunther RW, Floege J, Jahnhen-Dechent W, Kelim M, Kuhl HP. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. *Eur Heart J*. 2009;30:2054–2061.
196. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, Deeb GM, Thourani VH, Cohen DJ, Desai N, Kirtane AJ, Fitzgerald S, Michaels J, Krohn C, Masoudi FA, Brindis RG, Bavaria JE. STS-ACC TVT Registry of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2492–2516.
197. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. PARTNER Trial Investigators Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607.
198. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, Kleiman NS, Coselli JS, Gleason TG, Lee JS, Hermiller Jr JB, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J, Resar J, Aharonian V, Pfeiffer T, Oh JK, Qiao H, Adams DH, Popma JJ. CoreValve USCI 3-Year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2565–2574.
199. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. PARTNER Trial Investigators Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187–2198.
200. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG. PARTNER 1 trial Investigators 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2477–2484.
201. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller Jr J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK, Investigators USCC. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790–1798.
202. Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petrusson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrom T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Sondergaard L. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the ALL-Comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2184–2194.
203. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. PARTNER 2 Investigators Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609–1620.
204. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino Jr RB, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387:2218–2225.
205. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP. SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321–1331.
206. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB, Investigators P. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2020;382:799–809.
207. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petrusson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrom T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Steinbruchel DA, Olsen PS, Sondergaard L. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation*. 2019;139:2714–2723.
208. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, Sondergaard L, Juni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37:3503–3512.
209. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. PARTNER 3 Investigators Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380:1695–1705.
210. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetchet D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Evolut Low Risk Trial Investigators Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*. 2019;380:1706–1715.
211. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, Pilgrim T, Petrinic T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Sondergaard L, Verma S, Juni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40:3143–3153.
212. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Alu MC, Madhavan MV, Chau KH, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Blanke P, Leipsic JA, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Herrmann HC, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Lu M, Webb JG, Smith CR, Pibarot P. PARTNER 3 Investigators Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1149–1161.
213. Greason KL, Lahr BD, Stulak JM, Cha YM, Rea RF, Schaff HV, Dearani JA. Long-term mortality effect of early pacemaker implantation after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2017;104:1259–1264.
214. Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Philippon F, Rodes-Cabau J. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement: current status and future perspectives. *Circulation*. 2017;136:1049–1069.
215. Nazif TM, Chen S, George I, Dizon JM, Hahn RT, Crowley A, Alu MC, Babaliaros V, Thourani VH, Herrmann HC, Smalling RW, Brown DL, Mack MJ, Kapadia S, Makkar R, Webb JG, Leon MB, Kodali SK. New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial. *Eur Heart J*. 2019;40:2218–2227.
216. Tam DY, Hughes A, Wijesundera HC, Fremes SE. Cost-effectiveness of self-expandable transcatheter aortic valves in intermediate-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2018;106:676–683.
217. Baron SJ, Wang K, House JA, Magnuson EA, Reynolds MR, Makkar R, Herrmann HC, Kodali S, Thourani VH, Kapadia S, Svensson L, Mack MJ, Brown DL, Russo MJ, Smith CR, Webb J, Miller C, Leon MB, Cohen DJ. Cost-effectiveness of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at intermediate risk. *Circulation*. 2019;139:877–888.
218. Pilgrim T, Windecker S. Expansion of transcatheter aortic valve implantation: new indications and socio-economic considerations. *Eur Heart J*. 2018;39:2643–2645.
219. Barbato E, Noc M, Baumbach A, Dudek D, Bunc M, Skolidis E, Banning A, Legutko J, Witt N, Pan M, Tilsted HH, Nef H, Tarantini G, Kazakiewicz D, Huculeci R, Cook S, Magdy A, Desmet W, Cayla G, Vinereanu D, Voskuil M, Goktekin O, Vardas P, Timmis A, Haude M. Mapping interventional cardiology in Europe: the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Atlas Project. *Eur Heart J*. 2020;41:2579–2588.
220. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, Smedira NG, Svensson LG, Lytle BW, Blackstone EH. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:1239–1247.
221. Blackman DJ, Saraf S, MacCarthy PA, Myat A, Anderson SG, Malkin CJ, Cunningham MS, Somers K, Brennan P, Manoharan G, Parker J, Aldalati O, Brecker SJ, Dowling C, Hooles SP, Dorman S, Mullen M, Kenon S, Jerrum M, Chandrala P, Roberts DH, Tay J, Doshi SN, Ludman PF, Fairbairn TA, Crowe J, Levy RD, Banning AP, Ruparelia N, Spence MS, Hildick-Smith D. Long-term durability of transcatheter aortic valve prostheses. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:537–545.
222. Barbanti M, Costa G, Zappulla P, Todaro D, Picci A, Rapisarda G, Di Simone E, Sicuro R, Buccheri S, Gulino S, Pilato G, La Spina K, D'Arrigo P, Valvo R, Indelicato A,

- Giannazzo D, Imme S, Tamburino C, Patane M, Sgroi C, Giuffrida A, Trovato D, Monte IP, Deste W, Capranzano P, Capodanno D, Tamburino C. Incidence of long-term structural valve dysfunction and bioprosthetic valve failure after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008440.
223. Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gogue P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Tchetché D, Carrié D, Himbert D, Albat B, Cribier A, Sudre A, Blanchard D, Rioufol G, Collet F, Houel R, Dos Santos P, Meneveau N, Ghostine S, Manigold T, Guyon P, Cuisset T, Le Breton H, Delepine S, Favereau X, Souteyrand G, Ohlmann P, Doisy V, Lognone T, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Lung B, Gilard M. Five-year clinical outcome and valve durability after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients. *Circulation*. 2018;138:2597–2607.
224. Deutsch MA, Erlebach M, Burri M, Hapfelmeier A, Witt OG, Ziegelmueller JA, Wottke M, Ruge H, Krane M, Piazza N, Bleiziffer S, Lange R. Beyond the five-year horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices. *EuroIntervention*. 2018;14:41–49.
225. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, Salaun E, Dahou A, Asch FM, Weissman NJ, Rodriguez L, Xu K, Annabi MS, Guzzetti E, Beaudoin J, Bernier M, Leipsic J, Blanke P, Clavel MA, Rogers E, Alu MC, Douglas PS, Makkar R, Miller DC, Kapadia SR, Mack MJ, Webb JG, Kodali SK, Smith CR, Herrmann HC, Thourani VH, Leon MB, Hahn RT. PARTNER 2 Investigators Structural deterioration of transcatheter versus surgical aortic valve bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1830–1843.
226. Tam DY, Vo TX, Wijeyesundera HC, Dvir D, Friedrich JO, Fremes SE. Transcatheter valve-in-valve versus redo surgical aortic valve replacement for the treatment of degenerated bioprosthetic aortic valve: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92:1404–1411.
227. Deharo P, Bisson A, Herbert J, Lacour T, Etienne CS, Porto A, Theron A, Collart F, Bourguignon T, Cuisset T, Fauchier L. Transcatheter valve-in-valve aortic valve replacement as an alternative to surgical re-replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:489–499.
228. Gozdek M, Raffa GM, Suwalski P, Kolodziejczak M, Anisimowicz L, Kubica J, Navarese EP, Kowalewski M. SIRIO-TAVI group Comparative performance of transcatheter aortic valve-in-valve implantation versus conventional surgical redo aortic valve replacement in patients with degenerated aortic valve bioprostheses: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:495–504.
229. Landes U, Webb JG, De Backer O, Sondergaard L, Abdel-Wahab M, Crusius L, Kim WK, Hamm C, Buzzatti N, Montorfano M, Ludwig S, Schofer N, Voigtlaender L, Guerrero M, El Sabbagh A, Rodes-Cabau J, Guimaraes L, Kornowski R, Codner P, Okuno T, Pilgrim T, Fiorina C, Colombo A, Mangieri A, Eltchaninoff H, Nombela-Franco L, Van Wiechen MPH, Van Mieghem NM, Tchetché D, Schoels WH, Kullmer M, Tamburino C, Sinning JM, Al-Kassab B, Perlman GY, Danenberg H, Ielasi A, Fraccaro C, Tarantini G, De Marco F, Witberg C, Redwood SR, Lisko JC, Babaliaros V, C, Larine M, Nerla R, Castriota F, Finkelstein A, Loewenstein I, Eitan A, Jaffe R, Ruile P, Neumann FJ, Piazza N, Al-Alosami H, Sievert K, Russo M, Andreas M, Bunc M, Latib A, Govdfrey R, Hildick-Smith D, Sathananthan J, Hensey M, Alkhouair A, Blanke P, Leipsic J, Wood DA, Nazif TM, Kodali S, Leon MB, Barbanti M. Repeat transcatheter aortic valve replacement for transcatheter prosthesis dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1882–1893.
230. Buzzatti N, Romano V, De Backer O, Soendergaard L, Rosseel L, Maurovich-Horvat P, Karady J, Merkely B, Ruggeri S, Prendergast B, De Bonis M, Colombo A, Montorfano M, Latib A. Coronary access after repeated transcatheter aortic valve implantation: a glimpse into the future. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:508–515.
231. Yoon SH, Bleiziffer S, De Backer O, Delgado V, Arai T, Ziegelmueller J, Barbanti M, Sharma R, Perlman GY, Khalique OK, Holy EW, Saraf S, Deuschl F, Fujita B, Ruile P, Neumann FJ, Pache G, Takahashi M, Kaneko H, Schmidt T, Ohno Y, Schofer N, Kong WKF, Tay E, Sugiyama D, Kawamori H, Maeno Y, Abramowitz Y, Chakravarty T, Nakamura M, Kuwata S, Yong G, Kao HL, Lee M, Kim HS, Modine T, Wong SC, Bedgoni F, Testa L, Teiger E, Butter C, Ensminger SM, Schaefer U, Dvir D, Blanke P, Leipsic J, Nietlispach F, Abdel-Wahab M, Chevalier B, Tamburino C, Hildick-Smith D, Whisenant BK, Park SJ, Colombo A, Latib A, Kodali SK, Bax JJ, Sondergaard L, Webb JG, Lefevre T, Leon MB, Makkar R. Outcomes in transcatheter aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2579–2589.
232. Halim SA, Edwards FH, Dai D, Li Z, Mack MJ, Holmes DR, Tuzcu EM, Thourani VH, Harrison JK, Brennan JM. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve disease: a report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circulation*. 2020;141:1071–1079.
233. Forrest JK, Kaple RK, Ramlawi B, Gleason TG, Meduri CU, Yakubov SJ, Jilalawi H, Liu F, Reardon MJ. Transcatheter aortic valve replacement in bicuspid versus tricuspid aortic valves from the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:1749–1759.
234. Alkhouli M, Zack CJ, Sarraf M, Bashir R, Nishimura RA, Eleid MF, Nkomo VT, Sandhu GS, Gulati R, Greason KL, Holmes DR, Rihal CS. Morbidity and mortality associated with balloon aortic valvuloplasty: a national perspective. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10.
235. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 1988;9:57–64. 9 Suppl E.
236. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis: Reasons for earlier operative intervention. *Circulation*. 1990;82:124–139.
237. Mangner N, Stachel G, Woitek F, Haussig S, Schlotter F, Hollriegel R, Adam J, Lindner A, Mohr FW, Schuler G, Kiefer P, Leontyev S, Borger MA, Thiele H, Holzhey D, Linke A. Predictors of mortality and symptomatic outcome of patients with low-flow severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007977.
238. Dahl JS, Eleid MF, Michelena HI, Scott CG, Suri RM, Schaff HV, Pellikka PA. Effect of left ventricular ejection fraction on postoperative outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e002917.
239. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kadota K, Izumi C, Nakatsuma K, Sasa T, Watanabe H, Kuwabara Y, Makiyama T, Ono K, Shizuta S, Kato T, Saito N, Minatoya K, Kimura T. CURRENT AS Registry Investigators. Prognostic impact of left ventricular ejection fraction in patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:145–157.
240. Bohbot Y, de Meester de Ravenstein C, Chadha G, Rusinaru D, Belkhir K, Trouillet C, Pasquet A, Marechaux S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C. Relationship between left ventricular ejection fraction and mortality in asymptomatic and minimally symptomatic patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:38–48.
241. Capoulade R, Le Ven F, Clavel MA, Dumesnil JG, Dahou A, Thebault C, Arsenault M, O'Connor K, Bedard E, Beaudoin J, Senechal M, Bernier MPibarot P. Echocardiographic predictors of outcomes in adults with aortic stenosis. *Heart*. 2016;102:934–942.
242. Bohbot Y, Kowalski C, Rusinaru D, Ringle A, Marechaux S, Tribouilloy C. Impact of mean transaortic pressure gradient on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
243. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95:2262–2270.
244. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, Szeto WY, Dewey TM, Guyton RA, Bavaria JE, Babaliaros V, Gammie JS, Svensson L, Williams M, Badhwar V, Mack MJ. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:55–61.
245. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, Kleiman NS, Chetcuti S, Hermiller Jr JB, Heiser J, Merhi W, Zorn GL, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte JV, Mumtaz M, Oh JK, Huang J, Adams DH. CoreValve US Pivotal High Risk Trial Clinical Investigators 5-Year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2687–2696.
246. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–1356.
247. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. ESC Scientific Document Group 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
248. Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, Prendergast BD, Banning AP, Neubauer S, Myerson SG. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril in Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:834–841.
249. Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, Shishido K, Tanaka Y, Yamabe T, Shirai S, Tada N, Araki M, Naganuma T, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Renin-angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2018;104:644–651.
250. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI, Haghfelt T, Moller JE. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2010;106:713–719.
251. Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, Ilton M, Joseph M, Codde J, Playford D. National Echocardiography Database of Australia contributing sites. Poor long-term survival in patients with moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1851–1863.
252. van Gils L, Clavel MA, Vollema EM, Hahn RT, Spitzer E, Delgado V, Nazif T, De Jaegere PP, Geleijnse ML, Ben-Yehuda O, Bax JJ, Leon MB, Pibarot P, Van Mieghem NM. Prognostic implications of moderate aortic stenosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2383–2392.
253. Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, Marechaux S, Tribouilloy C. Characteristics and prognosis of patients with moderate aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011036.
254. Samad Z, Vora AN, Dunning A, Schulte PJ, Shaw LK, Al-Enezi F, Ersoz M, McGarrah RW, Vavalle JP, Shah SH, Kisslo J, Glower D, Harrison JK, Velazquez EJ. Aortic valve surgery and survival in patients with moderate or severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2016;37:2276–2286.
255. Chaker Z, Badhwar V, Alqahani F, Aljohani S, Zack CJ, Holmes DR, Rihal CS, Alkhouli M. Sex differences in the utilization and outcomes of surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
256. Cote N, Clavel MA. Sex differences in the pathophysiology, diagnosis, and management of aortic stenosis. *Cardiol Clin*. 2020;38:129–138.

257. Tribouilloy C, Bohbot Y, Rusinaru D, Belkhir K, Diouf M, Altes A, Delpierre Q, Serbout S, Kubala M, Levy F, Marechaux S, Enriquez Sarano M. Excess mortality and undertreatment of women with severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e018816.
258. Smith WTT, Ferguson TBJ, Ryan T, Landolfo CK, Peterson ED. Should coronary artery bypass graft surgery patients with mild or moderate aortic stenosis undergo concomitant aortic valve replacement?. A decision analysis approach to the surgical dilemma. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1241–1247.
259. Faroux L, Campelo-Parada F, Munoz-Garcia E, Nombela-Franco L, Fischer Q, Donaint P, Serra V, Veiga G, Gutierrez E, Vilalta V, Alperi A, Regueiro A, Asmarats L, Ribeiro HB, Matta A, Munoz-Garcia A, Armijo G, Urena M, Metz D, Rodenas-Alesina E, la de Torre Hernandez JM, Fernandez-Nofrerias E, Pascual I, Perez-Fuentes P, Arzamendi D, Campanha-Borges DC, Del Val D, Couture T, Rodes-Cabau J. Procedural characteristics and late outcomes of percutaneous coronary intervention in the workup pre-TAVR. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2601–2613.
260. Sondergaard L, Popma JJ, Reardon MJ, Van Mieghem NM, Deeb GM, Kodali S, George I, Williams MR, Yakubov SJ, Kappetein AP, Serruys PW, Grube E, Schiltgen MB, Chang Y, Engstrom T. SURTAVI Trial Investigators. Comparison of a complete percutaneous versus surgical approach to aortic valve replacement and revascularization in patients at intermediate surgical risk: results from the randomized SURTAVI Trial. *Circulation.* 2019;140:1296–1305.
261. Nombela-Franco L, Eltchaninoff H, Zahn R, Testa L, Leon MB, Trillo-Nouche R, D'Onofrio A, Smith CR, Webb J, Bleiziffer S, De Chiara B, Gilard M, Tamburino C, Bedogni F, Barbanti M, Salizzoni S, Garcia del Blanco B, Sabate M, Moreo A, Fernandez C, Ribeiro HB, Amat-Santos I, Urena M, Allende R, Garcia E, Macaya C, Dumont E, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart.* 2015;101:1395–1405.
262. D'Ancona G, Kische S, Senges J, Ouarrak T, Puls M, Bekeredjian R, Sievert H, Safak E, Ortak J, Oner A, Schillinger W, Ince H. Combined mitro-aortic pathology: impact of previous aortic valve replacement upon outcomes of MitraClip therapy (from the German transcatheter mitral valve interventions registry). *EuroIntervention.* 2017;13:475–482.
263. Witberg G, Codner P, Landes U, Barbanti M, Valvo R, De Backer O, Ooms JF, Sievert K, El Sabbagh A, Jimenez-Quevedo P, Brennan PF, Sedaghat A, Masiero G, Werner P, Overchouk P, Watanabe Y, Montorfano M, Bijlam VR, Hein M, Fiorina C, Arzamendi D, Rodriguez-Gabella T, Fernandez-Vazquez F, Baz JA, Laperche C, Grasso C, Branca L, Estevez-Loureiro R, Benito-Gonzalez T, Amat Santos IJ, Ruile P, Mylotte D, Buzzatti N, Piazza N, Andreas M, Tarantini G, Sinning JM, Spence MS, Nombela-Franco L, Guerrero M, Sievert H, Sondergaard L, Van Mieghem NM, Tchetché D, Webb JG, Kornowski R. Transcatheter treatment of residual significant mitral regurgitation following TAVR: a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2782–2791.
264. Khan F, Okuno T, Malebranche D, Lanz J, Praz F, Stortecky S, Windecker S, Pilgrim T. Transcatheter aortic valve replacement in patients with multivalvular heart disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:1503–1514.
265. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology, Association for European Paediatric Cardiology, ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010;31:2915–2957.
266. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, Benfari G, Michelena HI, Crestanello JA, Maalouf J, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J.* 2019;40:2194–2202.
267. Kingue S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou JB, Anisubia B, Damorou JM, Ndofo P, Menanga A, Kane A, Kakou-Guikahue M, Kenfack M, Metogo B, Chelo D, Yangnigni E, Tantchou C, Bertrand E, Monsuez JJ. Working Group on Tropical Cardiology of the Société française de cardiologie. The VALVAFRIC study: a registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109:321–329.
268. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:303–371.
269. Antoine C, Benfari G, Michelena HI, Maalouf JF, Nkomo VT, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome of degenerative mitral regurgitation. *Circulation.* 2018;138:1317–1326.
270. Samad Z, Shaw LK, Phelan M, Glower DD, Erbsoll M, Toptine JH, Alexander JH, Kisslo JA, Wang A, Mark DB, Velazquez EJ. Long-term outcomes of mitral regurgitation by type and severity. *Am Heart J.* 2018;203:39–48.
271. Carpentier A. Cardiac valve surgery—the French correction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:323–337.
272. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butcher C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schafer U, Schillinger W, Wunderlich N. Germany Society of Cardiology Working Group on Interventional Cardiology Focus Group on Interventional Mitral Valve Therapy. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:85–96.
273. Gavazzoni M, Taramasso M, Zuber M, Russo G, Pozzoli A, Miura M, Maisano F. Conceiving MitraClip as a tool: percutaneous edge-to-edge repair in complex mitral valve anatomies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21:1059–1067.
274. Cawley PJ, Hamilton-Craig C, Owens DS, Krieger EV, Strugnell WE, Mitsumori L, D'Jang CL, Schwaegler RG, Nguyen KQ, Nguyen B, Maki JH, Otto CM. Prospective comparison of valve regurgitation quantitation by cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:48–57.
275. Shanks M, Siebelink HM, Delgado V, van de Veire NR, Ng AC, Sieders A, Schuijf JD, Lamb HJ, Ajmone Marsan N, Westenberg JJ, Kroft LJ, de Roos A, Bax JJ. Quantitative assessment of mitral regurgitation: comparison between three-dimensional transesophageal echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:694–700.
276. Uretsky S, Gillam L, Lang R, Chaudhry FA, Argulian E, Supariwala A, Gurram S, Jain K, Subero M, Jang JJ, Cohen R, Wolff SD. Discordance between echocardiography and MRI in the assessment of mitral regurgitation severity: a prospective multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1078–1088.
277. Penicka M, Vecera J, Mirica DC, Kotrc M, Kockova R, Van Camp G. Prognostic implications of magnetic resonance-derived quantification in asymptomatic patients with organic mitral regurgitation: comparison with Doppler echocardiography-derived integrative approach. *Circulation.* 2018;137:1349–1360.
278. Garg P, Swift AJ, Zhong L, Carlhall CJ, Ebberts T, Westenberg J, Hope MD, Bucciarrelli-Ducci C, Bax JJ, Myerson SG. Assessment of mitral valve regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:298–312.
279. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, Little SH, Quinones MA, Lawrie GM, Zoghbi WA, Shah DJ. Myocardial fibrosis in patients with primary mitral regurgitation with and without prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:823–834.
280. Bakkestrom R, Banke A, Christensen NL, Pecini R, Irmukhamedov A, Andersen M, Borlaug BA, Moller JE. Hemodynamic characteristics in significant symptomatic and asymptomatic primary mitral valve regurgitation at rest and during exercise. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11:e007171.
281. Utsunomiya H, Hidaka T, Susawa H, Izumi K, Harada Y, Kinoshita M, Itakura K, Masada K, Kihara Y. Exercise-stress echocardiography and effort intolerance in asymptomatic/minimally symptomatic patients with degenerative mitral regurgitation combined invasive-noninvasive hemodynamic monitoring. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11:e007282.
282. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, Krauss JG, Cagide AM. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1099–1106.
283. Hiemstra YL, Tomsic A, van Wijngaarden SE, Palmén M, Klautz RJM, Bax JJ, Delgado V, Ajmone Marsan N. Prognostic value of global longitudinal strain and etiology after surgery for primary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:577–585.
284. Kim HM, Cho GY, Hwang IC, Choi HM, Park JB, Yoon YE, Kim HK. Myocardial strain in prediction of outcomes after surgery for severe mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1235–1244.
285. Grigioni F, Clavel MA, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Pizarro R, Huebner M, Avierinos JF, Barbieri A, Suri R, Pasquet A, Rusinaru D, Gargiulo GD, Oberti P, Theron A, Bursi F, Michelena H, Lazam S, Szymanski C, Nkomo VT, Schumacher M, Bacchi-Reggiani L, Enriquez-Sarano M. MIDA Investigators. The MIDA Mortality Risk Score: development and external validation of a prognostic model for early and late death in degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J.* 2018;39:1281–1291.
286. Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Barbieri A, Rusinaru D, Szymanski C, Ferlito M, Tafaneli L, Bursi F, Trojette F, Branzi A, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M. MIDA Investigators. Survival implication of left ventricular end-systolic diameter in mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term follow-up multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1961–1968.
287. Essayagh B, Antoine C, Benfari G, Messika-Zeitoun D, Michelena H, Le Tourneau T, Mankad S, Tribouilloy CM, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Prognostic implications of left atrial enlargement in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:858–870.
288. Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Suri RM, Barbieri A, Szymanski C, Ferlito M, Michelena H, Tafaneli L, Bursi F, Mezghani S, Branzi A, Habib G, Modena MG, Enriquez-Sarano M. Mitral Regurgitation International Database (MIDA) Investigators. Left atrial size is a potent predictor of mortality in mitral regurgitation due to flail leaflets: results from a large international multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:473–481.
289. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, Tribouilloy C, Avierinos JF, Michelena HI, Rusinaru D, Szymanski C, Russo A, Suri R, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Modena MG, Enriquez-Sarano M. Mitral Regurgitation International Database (MIDA) Investigators. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: a multicenter long-term international study. *Eur Heart J.* 2011;32:751–759.
290. Grigioni F, Benfari G, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Avierinos JF, Bursi F, Suri RM, Guerra F, Pasquet A, Rusinaru D, Marcelli E, Theron A, Barbieri A, Michelena H, Lazam S, Szymanski C, Nkomo VT, Capucci A, Thapa P, Enriquez-Sarano M. MIDA Investigators. Long-term implications of atrial fibrillation in patients with degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:264–274.
291. Szymanski C, Magne J, Fournier A, Rusinaru D, Touati G, Tribouilloy C. Usefulness of preoperative atrial fibrillation to predict outcome and left ventricular dysfunction after valve repair for mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 2015;115:1448–1453.

292. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, Schaff HV, Tribouilloy C, Avierinos JF, Barbieri A, Pasquet A, Huebner M, Rusinaru D, Russo A, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA*. 2013;310:609–616.
293. Jung JC, Jang MJ, Hwang HY. Meta-analysis comparing mitral valve repair versus replacement for degenerative mitral regurgitation across all ages. *Am J Cardiol*. 2019;123:446–453.
294. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos JF, de Meester C, Barbieri A, Rusinaru D, Russo A, Pasquet A, Michelena HI, Huebner M, Maalouf J, Clavel MA, Szymanski C, Enriquez-Sarano M. MIDA Investigators. Twenty-year outcome after mitral repair versus replacement for severe degenerative mitral regurgitation: analysis of a large, prospective, multicenter, international registry. *Circulation*. 2017;135:410–422.
295. Chikwe J, Toyoda N, Anyanwu AC, Itagaki S, Egorova NN, Boateng P, El-Eshmawi A, Adams DH. Relation of mitral valve surgery volume to repair rate, durability, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2017. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.026>.
296. David TE, David CM, Tsang W, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Long-term results of mitral valve repair for regurgitation due to leaflet prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1044–1053.
297. Donnellan E, Alashi A, Johnston DR, Gillinov AM, Pettersson GB, Svensson LG, Griffin BP, Desai MY. Outcomes of patients with mediastinal radiation-associated mitral valve disease undergoing cardiac surgery. *Circulation*. 2019;140:1288–1290.
298. Vakamudi S, Jellis C, Mick S, Wu Y, Gillinov AM, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Svensson L, Cho L. Sex differences in the etiology of surgical mitral valve disease. *Circulation*. 2018;138:1749–1751.
299. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L. EVEREST-III Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364:1395–1406.
300. Feldman T, Kar S, Elmariyah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimansohn D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L. EVEREST-III Investigators. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST III. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2844–2854.
301. Buzzatti N, Van Hemelrijck M, Denti P, Ruggeri S, Schiavi D, Scarfo IS, Reser D, Taramasso M, Weber A, La Canna G, De Bonis M, Maisano F, Alfieri O. Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: a propensity-weighted analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:86–94.
302. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, Mack M, Holmes Jr DR, Stebbins A, Kar S, Thourani V, Ailawadi G. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States: an STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2315–2327.
303. Gammie JS, Bartus K, Gackowski A, D'Ambra MN, Szymanski P, Bilewska A, Kusmierczyk M, Kapelak B, Rzcudlo-Resil J, Moat N, Duncan A, Yadev R, Livesey S, Diprose P, Gerosa G, D'Onofrio A, Pitterello D, Denti P, La Canna G, De Bonis M, Alfieri O, Hung J, Kolsut P. Beating-heart mitral valve repair using a novel ePTFE cordal implantation device: a prospective trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:25–36.
304. Lim DS, Kar S, Spargias K, Kipperman RM, O'Neill WW, Ng MKC, Fam NP, Walters DL, Webb JG, Smith RL, Rinaldi MJ, Latib A, Cohen GN, Schafer U, Marcoff L, Vandrang P, Verta P, Feldman TE. Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1369–1378.
305. Praz F, Braun D, Unterhuber M, Spirito A, Orban M, Brugger N, Brunkmann I, Spring K, Moschovitis A, Nabauer M, Blazek S, Pilgrim T, Thiele H, Lurz P, Hausleiter J, Windecker S. Edge-to-edge mitral valve repair with extended clip arms: early experience from a multicenter observational study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1356–1365.
306. Praz F, Spargias K, Chrissoheris M, Bullesfeld L, Nickenig G, Deuschl F, Schueler R, Fam NP, Moss R, Makar M, Boone R, Edwards J, Moschovitis A, Kar S, Webb J, Schafer U, Feldman T, Windecker S. Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicenter, prospective, observational, first-in-man study. *Lancet*. 2017;390:773–780.
307. Chakravarty T, Makar M, Patel D, Oakley L, Yoon SH, Stegic J, Singh S, Skaf S, Nakamura M, Makkar RR. Transcatheter edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip G4 system. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:2402–2414.
308. Piriou N, Al Habash O, Donal E, Senage T, Le Tourneau T, Pattier S, Guyomarch B, Rousset JC, Trochu JN, Vahanian A, Obadia JF, Iung B, Guerin P. The MITRA-HR study: design and rationale of a randomised study of MitraClip transcatheter mitral valve repair in patients with severe primary mitral regurgitation eligible for high-risk surgery. *EuroIntervention*. 2019;15:e329–e335.
309. Zilberszac R, Heinze G, Binder T, Laufer G, Gabriel H, Rosenhek R. Long-term outcome of active surveillance in severe but asymptomatic primary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1213–1221.
310. DeJgaard LA, Skjoldsvik ET, Lie OH, Ribe M, Stokke MK, Hegbom F, Scheirlynek ES, Gjertsen E, Andresen K, Helle-Valle TM, Hopp E, Edvardsen T, Haugaa KH. The mitral annulus disjunction arrhythmic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1600–1609.
311. Han HC, Ha FJ, Teh AW, Calafiore P, Jones EF, Johns J, Koshy AN, O'Donnell D, Hare DL, Farouque O, Lim HS. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e010584.
312. Nalliah CJ, Mahajan R, Elliott AD, Haqqani H, Lau DH, Vohra JK, Morton JB, Semsarian C, Marwick T, Kalman JM, Sanders P. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105:144–151.
313. Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, Benfari G, Yang LT, Maalouf J, Asirvatham S, Michelena H, Enriquez-Sarano M. Presentation and outcome of arrhythmic mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:637–649.
314. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, Pepi M, Cosyns B, Dweck MR, Garbi M, Magne J, Nieman K, Rosenhek R, Bernard A, Lowenstein J, Vieira ML, Rabischoffsky A, Vyhmeister RH, Zhou X, Zhang Y, Zamorano JL, Habib G. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:589–590.
315. Yu M, Georges A, Tucker NR, Kyrachenko S, Toomer K, Schott JJ, Delling FN, Fernandez-Friera L, Solis J, Ellinor PT, Levine RA, Slauchhaupt SA, Hagege AA, Dina C, Jeunemaitre X, Milan DJ, Norris RA, Bouatia-Naji N. Genome-wide association study-driven gene-set analyses, genetic, and functional follow-up suggest GLIS1 as a susceptibility gene for mitral valve prolapse. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12:e002497.
316. Mantovani F, Clavel MA, Michelena HI, Suri RM, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Comprehensive imaging in women with organic mitral regurgitation: implications for clinical outcome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:388–396.
317. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1231–1248.
318. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise dynamics in secondary mitral regurgitation: pathophysiology and therapeutic implications. *Circulation*. 2017;135:297–314.
319. DeFerm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, Vandervoort PM. Atrial functional mitral regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2465–2476.
320. Bartko PE, Arfsten H, Heitzinger G, Pavo N, Toma A, Strunk G, Hengstenberg C, Hulsmann M, Goliash G. A unifying concept for the quantitative assessment of secondary mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2506–2517.
321. Goliash G, Bartko PE, Pavo N, Neuhold S, Wurm R, Mascherbauer J, Lang IM, Strunk G, Hulsmann M. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39:39–46.
322. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ, Acker MA, Hung JW, Chang HL, Perrault LP, Gillinov AM, Argenziano M, Bagiella E, Overbey JR, Moquete EG, Gupta LN, Miller MA, Taddei-Peters WC, Jeffries N, Weisel RD, Rose EA, Gammie JS, DeRose Jr JJ, Puskas JD, Dagenais F, Burks SG, El-Hamamsy I, Milano CA, Atluri P, Voisine P, O'Gara PT, Gelijns AC. CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:1932–1941.
323. Obadia JF, Messina-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefevre T, Piot C, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N. MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297–2306.
324. Cavalcante JR, Kusunose K, Obuchowski NA, Jellis C, Griffin BP, Flamm SD, Kwon DH. Prognostic impact of ischemic mitral regurgitation severity and myocardial infarct quantification by cardiovascular magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1489–1501.
325. Kamperidis V, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *Eur Heart J*. 2016;37:811–816.
326. Namazi F, van der Bijl P, Hirasawa K, Kamperidis V, van Wijngaarden SE, Mertens B, Leon MB, Hahn RT, Stone GW, Narula J, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with secondary mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:750–758.
327. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, Yun SC, Song JM, Park SW, Kim JJ. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2019;139:1354–1365.
328. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*. 2001;103:1759–1764.
329. Acker MA, Jessup M, Bolling SF, Oh J, Starling RC, Mann DL, Sabbah HN, Shemin R, Kirklin J, Kubo SH. Mitral valve repair in heart failure: five-year follow-up from the mitral valve replacement stratum of the Acorn randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:569–574e561.
330. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wrobel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*. 2012;125:2639–2648.
331. Petrus AHJ, Dekkers OM, Tops LF, Timmer E, Klautz RJM, Braun J. Impact of recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for functional mitral regurgitation: long-term analysis of competing outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40:2206–2214.
332. Harmel EK, Reichenspurner H, Girdauskas E. Subannular reconstruction in secondary mitral regurgitation: a meta-analysis. *Heart*. 2018;104:1783–1790.
333. Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas JD, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquete EG, Ferguson TB, Horvath KA, Geller NL, Miller MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE,

- Kron IL. CTSN. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;370:23–32.
334. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, Blackstone EH, Lytle BW. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2191–2201.
335. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:381–387.
336. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, Lefevre T, Messika-Zeitoun D, Guerin P, Cormier B, Brochet E, Thibault H, Himbert D, Thivolet S, Leurent G, Bonnet G, Donal E, Piriou N, Piot C, Habib G, Rouleau F, Carrie D, Nejari M, Ohlmann P, Saint Etienne C, Leroux L, Gilard M, Samson G, Rioufol G, Maucort-Boulch D, Obadia JF. MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1619–1627.
337. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ. COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307–2318.
338. Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant BK, Grayburn PA, Rinaldi MJ, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Rogers JH, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Stone GW. COAPT Investigators. 3-Year outcomes of transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1029–1040.
339. Giustino G, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Grayburn PA, Kapadia SR, Cohen DJ, Kotinkaduwa LN, Weissman NJ, Mack MJ, Stone GW. NYHA functional classification and outcomes after transcatheter mitral valve repair in heart failure: the COAPT Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:2317–2328.
340. Malik UI, Ambrosy AP, Ku IA, Mishell JM, Kar S, Lim DS, Whisenant BK, Cohen DJ, Arnold SV, Kotinkaduwa LN, Lindenfeld J, Abraham WT, Mack MJ, Stone GW. Baseline functional capacity and transcatheter mitral valve repair in heart failure with secondary mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:2331–2341.
341. Kosmidou I, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant BK, Kipperman RM, Boudoulas KD, Redfors B, Shahim B, Zhang Z, Mack MJ, Stone GW. Transcatheter mitral valve repair in patients with and without cardiac resynchronization therapy: the COAPT Trial. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e007293.
342. Lerakis S, Kini AS, Asch FM, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Weissman NJ, Rinaldi MJ, Sharma SK, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Tang GHL, Li D, Crowley A, Lindenfeld J, Abraham WT, Mack MJ, Stone GW. Outcomes of transcatheter mitral valve repair for secondary mitral regurgitation by severity of left ventricular dysfunction. *EuroIntervention*. 2021;17:e335–e342.
343. Gertz ZM, Herrmann HC, Lim DS, Kar S, Kapadia SR, Reed GW, Puri R, Krishnaswamy A, Gersh BJ, Weissman NJ, Asch FM, Grayburn PA, Kosmidou I, Redfors B, Zhang Z, Abraham WT, Lindenfeld J, Stone GW, Mack MJ. Implications of atrial fibrillation on the mechanisms of mitral regurgitation and response to MitraClip in the COAPT Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14:e010300.
344. Messika-Zeitoun D, Iung B, Armoiry X, Trochu JN, Donal E, Habib G, Brochet E, Thibault H, Piriou N, Cormier B, Tribouilloy C, Guerin P, Lefevre T, Maucort-Boulch D, Vahanian A, Boutitie F, Obadia JF. Impact of mitral regurgitation severity and left ventricular remodeling on outcome after MitraClip implantation: results from the Mitra-FR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:742–752.
345. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:353–362.
346. Mack MJ, Abraham WT, Lindenfeld J, Bolling SF, Feldman TE, Grayburn PA, Kapadia SR, McCarthy PM, Lim DS, Udelson JE, Zile MR, Gammie JS, Gillinov AM, Glower DD, Heimansohn DA, Suri RM, Ellis JT, Shu Y, Kar S, Weissman NJ, Stone GW. Cardiovascular outcomes assessment of the MitraClip in patients with heart failure and secondary mitral regurgitation: design and rationale of the COAPT trial. *Am Heart J*. 2018;205:1–11.
347. Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, Kar S, Lim DS, Zaroff JG, Mishell JM, Whisenant B, Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Stone GW, Weissman NJ. COAPT Investigators. Echocardiographic outcomes after transcatheter leaflet approximation in patients with secondary mitral regurgitation: the COAPT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2969–2979.
348. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, Alfieri O, von Bardeleben RS, Bauersachs J, Bax JJ, Boveda S, Celutkiene J, Cleland JG, Dagnes N, Deneke T, Farmakis D, Filippatos G, Hausleiter J, Hindricks G, Jankowska EA, Lainsack M, Leclercq C, Lund LH, McDonagh T, Mehra MR, Metra M, Mewton N, Mueller C, Mullens W, Muneretto C, Obadia JF, Ponikowski P, Praz F, Rudolph V, Ruschitzka F, Vahanian A, Windecker S, Zamorano JL, Edvardsen T, Heidbuchel H, Seferovic PM, Prendergast B. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:1254–1269.
349. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:620–624.
350. Praz F, Grasso C, Taramasso M, Baumbach A, Piazza N, Tamburino C, Windecker S, Maisano F, Prendergast B. Mitral regurgitation in heart failure: time for a rethink. *Eur Heart J*. 2019;40:2189–2193.
351. Adamo M, Grasso C, Capodanno D, Rubbio AP, Scandura S, Giannini C, Fiorelli F, Fiorina C, Branca L, Brambilla N, Bedogni F, Petronio AS, Currello S, Tamburino C. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: insights from the multicenter GRASP-IT registry. *Am Heart J*. 2019;217:32–41.
352. Ailawadi G, Lim DS, Mack MJ, Trento A, Kar S, Grayburn PA, Glower DD, Wang A, Foster E, Qasim A, Weissman NJ, Ellis J, Crosson L, Fan F, Kron IL, Pearson PJ, Feldman T. EVEREST II Investigators. One-year outcomes after MitraClip for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2019;139:37–47.
353. Iliadis C, Metzke C, Korber MI, Baldus S, Pfister R. Impact of COAPT trial exclusion criteria in real-world patients undergoing transcatheter mitral valve repair. *Int J Cardiol*. 2020;316:189–194.
354. Lindenfeld J, Abraham WT, Grayburn PA, Kar S, Asch FM, Lim DS, Nie H, Singhal P, Sundareswaran KS, Weissman NJ, Mack MJ, Stone GW. Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation Investigators Association of effective regurgitation orifice area to left ventricular end-diastolic volume ratio with transcatheter mitral valve repair outcomes: a secondary analysis of the COAPT Trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:427–436.
355. Jung RG, Simard T, Kovach C, Flint K, Don C, Di Santo P, Adamo M, Branca L, Valentini F, Benito-Gonzalez T, Fernandez-Vazquez F, Estevez-Loureiro R, Berardini A, Conti N, Rapezzi C, Biagini E, Parlow S, Shorr R, Levi A, Manovel A, Cardenal-Piris R, Diaz Fernandez J, Shuvy M, Haberman D, Sala A, Alkhouli MA, Marini C, Bargagna M, Schiavi D, Denti P, Markovic S, Buzzatti N, Chan V, Hynes M, Mesana T, Labinaz M, Pappalardo F, Taramasso M, Hibbert B. Transcatheter mitral valve repair in cardiogenic shock and mitral regurgitation: a patient-level, multicenter analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:1–11.
356. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, Silva G, Fiorina C, Branca L, Chiari E, Chizzola G, Spontoni P, Espada Guerreiro C, Currello S, Petronio AS, Metra M. COAPT-like profile predicts long-term outcomes in patients with secondary mitral regurgitation undergoing MitraClip implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:15–25.
357. Iung B, Messika-Zeitoun D, Boutitie F, Trochu JN, Armoiry X, Maucort-Boulch D, Obadia JF, Vahanian A. Characteristics and outcome of COAPT-eligible patients in the MITRA-FR Trial. *Circulation*. 2020;142:2482–2484.
358. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2014;30:962–970.
359. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral annulus calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1934–1941.
360. Desnos C, Iung B, Himbert D, Ducrocq G, Urena M, Cormier B, Brochet E, Ou P, Vahanian A, Bouleti C. Temporal trends on percutaneous mitral commissurotomy: 30 years of experience. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012031.
361. Andell P, Li X, Martinsson A, Andersson C, Stagmo M, Zoller B, Sundquist K, Smith JG. Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart*. 2017;103:1696–1703.
362. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. EAE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:1–25.
363. Bouleti C, Iung B, Laouenan C, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Garbarz E, Cormier B, Michel PL, Mentre F, Vahanian A. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years: development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. *Circulation*. 2012;125:2119–2127.
364. Nunes MC, Tan TC, Elmariah S, do Lago R, Margey R, Cruz-Gonzalez I, Zheng H, Handschumacher MD, Inglessis I, Palacios IF, Weyman AE, Hung J. The echo score revisited: impact of incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation*. 2014;129:886–895.
365. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J*. 1988;60:299–308.
366. Badheka AO, Shah N, Ghatk A, Patel NJ, Chothani A, Mehta K, Singh V, Patel N, Grover P, Deshmukh A, Panaich SS, Savani GT, Bhalara V, Arora S, Rathod A, Desai H, Kar S, Alfonso C, Palacios IF, Grines C, Schreiber T, Rihal CS, Makkar R, Cohen MG, O'Neill W, de Marchena E. Balloon mitral valvuloplasty in the United States: a 13-year perspective. *Am J Med*. 2014;127:e1–e121126.
367. Tomai F, Gasparone A, Versaci F, Ghini AS, Altamura L, De Luca L, Giorio G, Giorio PA. Twenty year follow-up after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty in a large contemporary series of patients with mitral stenosis. *Int J Cardiol*. 2014;177:881–885.
368. Bouleti C, Iung B, Himbert D, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Garbarz E, Cormier B, Vahanian A. Relationship between valve calcification and long-term results of percutaneous mitral commissurotomy for rheumatic mitral stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:381–389.
369. Bouleti C, Iung B, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Garbarz E, Cormier B, Vahanian A. Reinterventions after percutaneous mitral commissurotomy during long-term follow-up, up to 20 years: the role of repeat percutaneous mitral commissurotomy. *Eur Heart J*. 2013;34:1923–1930.
370. Kim JY, Kim SH, Myong JP, Kim YR, Kim TS, Kim JH, Jang SW, Oh YS, Lee MY, Rho TH. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1123–1131.
371. Song H, Kang DH, Kim JH, Park KM, Song JM, Choi KJ, Hong MK, Chung CH, Song JK, Lee JW, Park SW, Park SJ. Percutaneous mitral valvuloplasty versus surgical treatment in mitral stenosis with severe tricuspid regurgitation. *Circulation*. 2007;116:1246–1250.
372. El Sabbagh A, Reddy YNV, Barros-Gomes S, Borlaug BA, MirandaWR, Pislaru SV, Nishimura RA, Pellikka PA. Low-gradient severe mitral stenosis: hemodynamic profiles, clinical characteristics, and outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e010736.

373. Kato N, Padang R, Scott CG, Guerrero M, Pislaru SV, Pellikka PA. The natural history of severe calcific mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3048–3057.
374. Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease-current management and future challenges. *Lancet*. 2016;387:1324–1334.
375. Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, Chaves PH, Newman AB, Manolio TA. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J*. 2006;151:39–47.
376. Alexis SL, Malik AH, El-Eshawi A, George I, Sengupta A, Kodali SK, Hahn RT, Khalique OK, Zaid S, Guerrero M, Bapat VN, Leon MB, Adams DH, Tang GHL. Surgical and transcatheter mitral valve replacement in mitral annular calcification: a systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018514.
377. Okuno T, Brugger N, Asami M, Heg D, Siontis GCM, Winkel MG, Lanz J, Grani C, Huber A, Stortecky S, George I, Kodali S, Pilgrim T, Windecker S, Khalique OK, Praz F. Clinical impact of mitral calcium volume in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15:356–365.
378. Bertrand PB, Churchill TW, Yucel E, Namasivayam M, Bernard S, Nagata Y, He W, Andrews CT, Picard MH, Weyman AE, Levine RA, Hung J. Prognostic importance of the transmitral pressure gradient in mitral annular calcification with associated mitral valve dysfunction. *Eur Heart J*. 2020;41:4321–4328.
379. Urena M, Himbert D, Brochet E, Carrasco JL, lung B, Nataf P, Vahanian A. Transseptal transcatheter mitral valve replacement using balloon-expandable transcatheter heart valves: a step-by-step approach. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1905–1919.
380. Sud K, Agarwal S, Parashar A, Raza MQ, Patel K, Min D, Rodriguez LL, Krishnaswamy A, Mick SL, Gillinov AM, Tuzcu EM, Kapadia SR. Degenerative mitral stenosis: unmet need for percutaneous interventions. *Circulation*. 2016;133:1594–1604.
381. Guerrero M, Urena M, Himbert D, Wang DD, Eleid M, Kodali S, George I, Chakravarty T, Mathur M, Holzhey D, Pershad A, Fang HK, O'Hair D, Jones N, Mahadevan VS, Dumonteil N, Rodes-Cabau J, Piazza N, Ferrari E, Ciaburri D, Nejari M, DeLago A, Sorajja P, Zahr F, Rajagopal V, Whisenant B, Shah PB, Sinning JM, Witkowski A, Eltchaninoff H, Dvir D, Martin B, Attizzani GF, Gaia D, Nunes NSV, Fassa AA, Kerendi F, Pavlides G, Iyer V, Kaddissi G, Witzke C, Wudel J, Mishkel G, Raybuck B, Wang C, Waksman R, Palacios I, Cribier A, Webb J, Bapat V, Reisman M, Makkar R, Leon M, Rihal C, Vahanian A, O'Neill W F. 1-Year outcomes of transcatheter mitral valve replacement in patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1841–1853.
382. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, Delgado V, Dhoble A, Schofer N, Eschenbach L, Bansal E, Murdoch DJ, Ancona M, Schmidt T, Yzeiraj E, Vincent F, Niikura H, Kim WK, Asami M, Unbehaun A, Hirji S, Fujita B, Silaschi M, Tang GHL, Kuwata S, Wong SC, Frangieh AH, Barker CM, Davies JE, Lauten A, Deuschl F, Nombela-Franco L, Rampat R, Nicz PFG, Masson JB, Wijeyesundera HC, Sievert H, Blackman DJ, Gutierrez-Ibanez E, Sugiyama D, Chakravarty T, Hildick-Smith D, de Brito Jr FS, Jensen C, Jung C, Smalling RW, Arnold M, Redwood S, Kasel AM, Maisano F, Treede H, Ensinger SM, Kar S, Kaneko T, Pilgrim T, Sorajja P, Van Belle E, Prendergast BD, Bapat V, Modine T, Schofer J, Freker C, Kempfert J, Attizzani GF, Latib A, Schaefer U, Webb JG, Bax JJ, Makkar RR. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J*. 2019;40:441–451.
383. Guerrero M, Vemulapalli S, Xiang Q, Wang DD, Eleid M, Cabalka AK, Sandhu G, Salinger M, Russell H, Greenbaum A, Kodali S, George I, Dvir D, Whisenant B, Russo MJ, Pershad A, Fang K, Coylewright M, Shah P, Babaliaros V, Khan JM, Tommaso C, Saucedo J, Kar S, Makkar R, Mack M, Holmes D, Leon M, Bapat V, Thourani VH, Rihal C, O'Neill W, Feldman T. Thirty-day outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated mitral bioprostheses (valve-in-valve), failed surgical rings (valve-in-ring), and native valve with severe mitral annular calcification (valve-in-mitral annular calcification) in the United States: data from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology/Transcatheter Valve Therapy Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13:e008425.
384. Wang DD, Guerrero M, Eng MH, Eleid MF, Meduri CU, Rajagopal V, Yadav PK, Fifer MA, Palacios IF, Rihal CS, Feldman TE, O'Neill WW. Alcohol septal ablation to prevent left ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement: first-in-man study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1268–1279.
385. Khan JM, Babaliaros VC, Greenbaum AB, Foerster JR, Yazdani S, McCabe JM, Paone G, Eng MH, Leshnowar BG, Gleason PT, Chen MY, Wang DD, Tian X, Stine AM, Rogers T, Lederman RJ. Anterior leaflet laceration to prevent ventricular outflow tract obstruction during transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2521–2534.
386. El Sabbagh A, Eleid MF, Foley TA, Al-Hijji MA, Daly RC, Rihal CS, Said SM. Direct atrial implantation of balloon-expandable valve for mitral stenosis with severe annular calcifications: early experience and lessons learned. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:162–169.
387. Praz F, Khalique OK, Lee R, Veeragandham R, Russell H, Guerrero M, Islam AM, Deaton DW, Kaneko T, Kodali SK, Leon MB, Bapat V, Takayama H, Borger MA, George I. Transcatheter implantation of a transcatheter heart valve for severe mitral annular calcification. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156:132–142.
388. Sorajja P, Gossel M, Babaliaros V, Rizik D, Conradi L, Bae R, Burke RF, Schaefer U, Lisko JC, Riley RD, Guyton R, Dumonteil N, Berthoumieu P, Tchetche D, Blanke P, Cavalante JL, Sun B. Novel transcatheter mitral valve prosthesis for patients with severe mitral annular calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1431–1440.
389. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:433–442.
390. Song H, Kim MJ, Chung CH, Choo SJ, Song MG, Song JM, Kang DH, Lee JW, Song JK. Factors associated with development of late significant tricuspid regurgitation after successful left-sided valve surgery. *Heart*. 2009;95:931–936.
391. Kwak JJ, Kim YJ, Kim MK, Kim HK, Park JS, Kim KH, Kim KB, Ahn H, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Development of tricuspid regurgitation late after left-sided valve surgery: a single-center experience with long-term echocardiographic examinations. *Am Heart J*. 2008;155:732–737.
392. Ortiz-Leon XA, Posada-Martinez EL, Trejo-Paredes MC, Ivey-Miranda JB, Pereira J, Crandall I, DaSilva P, Bouman E, Brooks A, Gerardi C, Ugonabo I, Chen W, Houle H, Akar JG, Lin BA, McNamara RL, Lombo-Lievano B, Arias-Godinez JA, Sugeng L. Understanding tricuspid valve remodeling in atrial fibrillation using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:747–755.
393. Kim JB, Spevack DM, Tunick PA, Bulling JR, Kronzon I, Chinitz LA, Reynolds HR. The effect of transvenous pacemaker and implantable cardioverter defibrillator lead placement on tricuspid valve function: an observational study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:284–287.
394. Hoke U, Auger D, Thijssen J, Wolterbeek R, van der Velde ET, Holman ER, Schlij MJ, Bax JJ, Delgado V, Marsan NA. Significant lead-induced tricuspid regurgitation is associated with poor prognosis at long-term follow-up. *Heart*. 2014;100:960–968.
395. Anvardeen K, Rao R, Hazra S, Hay K, Dai H, Stoyanov N, Birnie D, Dwivedi G, Chan KL. Prevalence and significance of tricuspid regurgitation post-endocardial lead placement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:562–564.
396. Prihadi EA, van der Bijl P, Guroy E, Abou R, Mara Vollema E, Hahn RT, Stone GW, Leon MB, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J*. 2018;39:3574–3581.
397. Benfari G, Antoine C, Miller WL, Thapa P, Topilsky Y, Rossi A, Michelena HI, Pislaru S, Enriquez-Sarano M. Excess mortality associated with functional tricuspid regurgitation complicating heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2019;140:196–206.
398. Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, Goedemans L, Mertens BJA, Guroy E, van Genderen OS, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of right ventricular remodeling and function in patients with significant secondary tricuspid regurgitation. *Circulation*. 2019;140:836–845.
399. Muraru D, Badano LP, Nagata Y, Surkova E, Nabeshima Y, Genovese D, Otsuji Y, Guida V, Azzolina D, Palermo C, Takeuchi M. Development and prognostic validation of partition values to grade right ventricular dysfunction severity using 3D echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:10–21.
400. Park JB, Lee SP, Lee JH, Yoon YE, Park EA, Kim HK, Lee W, Kim YJ, Cho GY, Sohn DW. Quantification of right ventricular volume and function using single-beat three-dimensional echocardiography: a validation study with cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:392–401.
401. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J*. 2004;147:218–223.
402. Song JM, Jang MK, Choi YS, Kim YJ, Min SY, Kim DH, Kang DH, Song JK. The vena contracta in functional tricuspid regurgitation: a real-time three-dimensional color Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:663–670.
403. de Agustín JA, Villani D, Vieira C, Islas F, Marcos-Alberca P, Gomez de Diego JJ, Nunez-Gil JJ, Almeria C, Rodrigo JL, Luaces M, Garcia-Fernandez MA, Macaya C, Perez de Isla L. Proximal isovelocity surface area by single-beat three-dimensional color Doppler echocardiography applied for tricuspid regurgitation quantification. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1063–1072.
404. Chen TE, Kwon SH, Enriquez-Sarano M, Wong BF, Mankad SV. Three-dimensional color Doppler echocardiographic quantification of tricuspid regurgitation orifice area: comparison with conventional two-dimensional measures. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1143–1152.
405. Dahou A, Ong G, Hamid N, Avenatti E, Yao J, Hahn RT. Quantifying tricuspid regurgitation severity: a comparison of proximal isovelocity surface area and novel quantitative Doppler methods. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:560–562.
406. Utsunomiya H, Harada Y, Susawa H, Takahara K, Ueda Y, Izumi K, Itakura K, Ikenaga H, Hidaka T, Fukuda Y, Shiota T, Kihara Y. Comprehensive evaluation of tricuspid regurgitation location and severity using vena contracta analysis: a color Doppler three-dimensional transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:1526–1537e2.
407. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:1342–1343.
408. Nickenig G, Weber M, Lurz P, von Bardeleben RS, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, Denti P, Trochu JN, Nabauer M, Dahou A, Hahn RT. Transcatheter edge-to-edge repair for reduction of tricuspid regurgitation: 6-month outcomes of the TRILUMINATE single-arm study. *Lancet*. 2019;394:2002–2011.
409. Nickenig G, Weber M, Schueler R, Hausleiter J, Nabauer M, von Bardeleben RS, Sotiriou E, Schaefer U, Deuschl F, Kuck KH, Kreidel F, Juliard JM, Brochet E, Latib A, Agricola E, Baldus S, Friedrichs K, Vandrangi P, Verta P, Hahn RT, aisano M. 6-Month outcomes of tricuspid valve reconstruction for patients with severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1905–1915.
410. Santoro C, Marco Del Castillo A, Gonzalez-Gomez A, Monteagudo JM, Hinojar R, Lorente A, Abellas M, Vieitez JM, Garcia Martin A, Casas Rojo E, Ruiz S, Barrios V, Luis Moya J, Jimenez-Nacher JJ, Zamorano Gomez JL, Fernandez-Golfín C. Mid-term outcome of severe tricuspid regurgitation: are there any differences according to mechanism and severity? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:1035–1042.
411. Miura M, Alessandrini H, Alkhodair A, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Bruijn S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Freker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Himbert D, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C,

- Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickenig G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Rommel KP, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Maisano F, Hahn RT, Taramasso M. TriValve Investigators. Impact of massive or torrential tricuspid regurgitation in patients undergoing transcatheter tricuspid valve intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:1999–2009.
412. Peri Y, Sadeh B, Sherez C, Hochstadt A, Biner S, Aviram G, Ingbir M, Nachmany I, Topaz G, Flint N, Keren G, Topilsky Y. Quantitative assessment of effective regurgitant orifice: impact on risk stratification, and cut-off for severe and torrential tricuspid regurgitation grade. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21:768–776.
413. Stocker TJ, Hertell H, Orban M, Braun D, Rommel KP, Ruf T, Ong G, Nabauer M, Deseive S, Fam N, von Bardeleben RS, Thiele H, Massberg S, Lurz P, Hausleiter J. Cardiopulmonary hemodynamic profile predicts mortality after transcatheter tricuspid valve repair in chronic heart failure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:29–38.
414. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:405–409.
415. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, Pislaru S, Park S, Mahoney DW, Biner S, Enriquez-Sarano M. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:1185–1194.
416. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E, Keren G, Banai S. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21:157–165.
417. Topilsky Y, Inojosa JM, Benfari G, Vatury O, Maltais S, Michelena H, Mankad S, Enriquez-Sarano M. Clinical presentation and outcome of tricuspid regurgitation in patients with systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2018;39:3584–3592.
418. Kadri AN, Menon V, Sammour YM, Gajulapalli RD, Meenakshisundaram C, Nusairat L, Mohananeey D, Hernandez AV, Navia J, Krishnaswamy A, Griffin B, Rodriguez L, Harb SC, Kapadia S. Outcomes of patients with severe tricuspid regurgitation and congestive heart failure. *Heart.* 2019;105:1813–1817.
419. Stuge O, Liddicoat J. Emerging opportunities for cardiac surgeons within structural heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:1258–1261.
420. Kilic A, Saha-Chaudhuri P, Rankin JS, Conte JV. Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:1546–1552.
421. Dreyfus J, Gahlem N, Garbarz E, Cimadevilla C, Nataf P, Vahanian A, Caranhac G, Messika-Zeitoun D. Timing of referral of patients with severe isolated tricuspid valve regurgitation to surgeons (from a French nationwide database). *Am J Cardiol.* 2018;122:323–326.
422. Antunes MJ, Rodriguez-Palomares J, Prendergast B, De Bonis M, Rosenhek R, Al-Attar N, Barili F, Casselman F, Folliquet T, lung B, Lancellotti P, Muneretto C, Obadia JF, Pierard L, Suwalski P, Zamorano P. ESC Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease Management of tricuspid valve regurgitation: position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52:1022–1030.
423. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg.* 2005;79:127–132.
424. Van de Veire NR, Braun J, Delgado V, Versteegh MI, Dion RA, Klautz RJ, Bax JJ. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:1431–1439.
425. Chikwe J, Itagaki S, Anyanwu A, Adams DH. Impact of concomitant tricuspid annuloplasty on tricuspid regurgitation, right ventricular function, and pulmonary artery hypertension after repair of mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1931–1938.
426. Badhwar V, Rankin JS, He M, Jacobs JP, Furnary AP, Fazzalari FL, O'Brien S, Gammie JS, Shahian DM. Performing concomitant tricuspid valve repair at the time of mitral valve operations is not associated with increased operative mortality. *Ann Thorac Surg.* 2017;103:587–593.
427. Brescia AA, Ward ST, Watt TMF, Rosenbloom LM, Baker M, Khan S, Ziese E, Romano MA, Bolling SF. Michigan Mitral Research Group Outcomes of guideline-directed concomitant annuloplasty for functional tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2020;109:1227–1232.
428. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, Healy EW, Picard MH, Sundt TM, Wasfy JH. Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:715–725.
429. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak JM, Miller VM, Nishimura RA. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2953–2960.
430. Dhoble A, Zhao Y, Vejpongsa P, Loghini C, Smalling RW, Estrera A, Nguyen TC. National 10-year trends and outcomes of isolated and concomitant tricuspid valve surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2019;60:119–127.
431. Alqatani F, Berzingi CO, Aljohani S, Hijazi M, Al-Hallak A, Alkhouli M. Contemporary trends in the use and outcomes of surgical treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.
432. Dreyfus J, Flagiello M, Bazire B, Eggenspieler F, Viau F, Riant E, Mbaki Y, Bohbot Y, Eyharts D, Senage T, Dubrulle H, Nicol M, Doguet F, Nguyen V, Coisne A, Le Tourneau T, Lavie-Badie Y, Tribouilloy C, Donal E, Tomasi J, Habib G, Selton-Suty C, Raffoul R, lung B, Obadia JF, Messika-Zeitoun D. Isolated tricuspid valve surgery: impact of aetiology and clinical presentation on outcomes. *Eur Heart J.* 2020;41:4304–4317.
433. Hamandi M, Smith RL, Ryan WH, Grayburn PA, Vasudevan A, George TJ, DiMaio JM, Hutcheson KA, Brinkman W, Szerlip M, Moore DO, Mack MJ. Outcomes of isolated tricuspid valve surgery have improved in the modern era. *Ann Thorac Surg.* 2019;108:11–15.
434. Dietz MF, Pihadi EA, van der Bijl P, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of staging right heart failure in patients with significant secondary tricuspid regurgitation. *JACC Heart Fail.* 2020;8:627–636.
435. McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, Hoercher KJ, Lytle BW, Cosgrove DM, Blackstone EH. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:674–685.
436. Chang BC, Lim SH, Yi G, Hong YS, Lee S, Yoo KJ, Kang MS, Cho BK. Long-term clinical results of tricuspid valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1317–1323.
437. Glikson M, Nielsen JC, Michowitz Y, Kronborg MB, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM. ESC Scientific Document Group 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
438. Fam NP, Braun D, von Bardeleben RS, Nabauer M, Ruf T, Connelly KA, Ho E, Thiele H, Lurz P, Weber M, Nickenig G, Narang A, Davidson CJ, Hausleiter J. Compassionate use of the PASCAL transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation: a multicenter, observational, first-in-human experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:2488–2495.
439. Lurz P, Stephan von Bardeleben R, Weber M, Sitges M, Sorajja P, Hausleiter J, Denti P, Trochu JN, Nabauer M, Tang GHL, Biaggi P, Ying SW, Trusty PM, Dahou A, Hahn RT, Nickenig G. TRILUMINATE Investigators. Transcatheter edge-to-edge repair for treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:229–239.
440. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, Kipperman R, Smith R, Lim DS, Gray WA, Narang A, Pislaru SV, Koulogiannis K, Grayburn P, Fowler D, Hawthorne K, Dahou A, Deo SH, Vandrang P, Deuschl F, Mack MJ, Leon MB, Feldman T, Davidson CJ, CLASP.F.T.R. EFS Investigators. Feasibility study of the transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:345–356.
441. Nickenig G, Weber M, Schuler R, Hausleiter J, Nabauer M, von Bardeleben RS, Sotiriou E, Schafer U, Deuschl F, Alessandrini H, Kreidel F, Juliard JM, Brochet E, Latib A, Montorfano M, Agricola E, Baldus S, Friedrichs KP, Deo SH, Gilmore SY, Feldman T, Hahn RT, Maisano F. Tricuspid valve repair with the Cardioband system: two-year outcomes of the multicentre, prospective TRI-REPAIR study. *EuroIntervention.* 2021;16:e1264–e1271.
442. Hahn RT, Kodali S, Fam N, Bapat V, Bartus K, Rodes-Cabau J, Dagenais F, Estevez-Loureiro R, Forteza A, Kapadia S, Latib A, Maisano F, McCarthy P, Navia J, Ong G, Peterson M, Petrossian G, Pozzoli A, Reinartz M, Ricciardi MJ, Robinson N, Sievert H, Taramasso M, Agarwal V, Bedard E, Tarantini G, Colli A. Early multinational experience of transcatheter tricuspid valve replacement for treating severe tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2482–2493.
443. Fam NP, von Bardeleben RS, Hensey M, Kodali SK, Smith RL, Hausleiter J, Ong G, Boone R, Ruf T, George I, Szerlip M, Nabauer M, Ali FM, Moss R, Bapat V, Schnitzler K, Kreidel F, Ye J, Deva DP, Mack MJ, Grayburn PA, Peterson MD, Leon MB, Hahn RT, Webb JG. Transfemoral transcatheter tricuspid valve replacement with the EVOQUE system: a multicenter, observational, first-in-human experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:501–511.
444. Lu FL, Ma Y, An Z, Cai CL, Li BL, Song ZG, Han L, Wang J, Qiao F, Xu ZY. First-in-man experience of transcatheter tricuspid valve replacement with luxvalve in high-risk tricuspid regurgitation patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:1614–1616.
445. Rommel KP, Besler C, Noack T, Blazek S, von Roeder M, Fengler K, Ender J, Gutberlet M, Desch S, Borger MA, Thiele H, Lurz P. Physiological and clinical consequences of right ventricular volume overload reduction after transcatheter treatment for tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1423–1434.
446. Montalto C, Sticchi A, Crimi G, Laricchia A, Khokhar A, Giannini F, Ferlini M, Colombo A, Latib A, Mangieri A. Functional and echocardiographic improvement after transcatheter repair for tricuspid regurgitation: a systematic review and pooled analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2719–2729.
447. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, Lurz P, Braun D, Brochet E, Connelly KA, de Buijns S, Denti P, Deuschl F, Estevez-Loureiro R, Fam N, Frerker C, Gavazzoni M, Hausleiter J, Ho E, Juliard JM, Kaple R, Besler C, Kodali S, Kreidel F, Kuck KH, Latib A, Lauten A, Monivas V, Mehr M, Muntane-Carol G, Nazif T, Nickenig G, Pedrazzini G, Philippon F, Pozzoli A, Praz F, Puri R, Rodes-Cabau J, Schafer U, Schofer J, Sievert H, Tang GHL, Thiele H, Topilsky Y, Rommel KP, Delgado V, Vahanian A, Von Bardeleben RS, Webb JG, Weber M, Windecker S, Winkel M, Zuber M, Leon MB, Hahn RT, Bax JJ, Enriquez-Sarano M, Maisano F. Transcatheter versus medical treatment of patients with symptomatic severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2998–3008.
448. Pihadi EA, Delgado V, Hahn RT, Leipsic J, Min JK, Bax JJ. Imaging needs in novel transcatheter tricuspid valve interventions. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:736–754.
449. Hahn RT. State-of-the-art review of echocardiographic imaging in the evaluation and treatment of functional tricuspid regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9.
450. Utsunomiya H, Itabashi Y, Mihara H, Berdejo J, Kobayashi S, Siegel RJ, Shiota T. Functional tricuspid regurgitation caused by chronic atrial fibrillation: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10.

451. Filsoofi F, Anyanwu AC, Salzberg SP, Frankel T, Cohn LH, Adams DH. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:845–850.
452. Yeter E, Ozlem K, Kilic H, Ramazan A, Acikel S. Tricuspid balloon valvuloplasty to treat tricuspid stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2010;19:159–160.
453. Unger P, Pibarot P, Tribouilloy C, Lancellotti P, Maisano F, Iung B, Pierard L. European Society of Cardiology Council on Valvular Heart Disease. Multiple and mixed valvular heart diseases. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11:e007862.
454. Egbe AC, Luis SA, Padang R, Warnes CA. Outcomes in moderate mixed aortic valve disease: is it time for a paradigm shift? *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2321–2329.
455. Egbe AC, Poterucha JT, Warnes CA. Mixed aortic valve disease: midterm outcome and predictors of adverse events. *Eur Heart J.* 2016;37:2671–2678.
456. Zilberszac R, Gabriel H, Schemper M, Zahler D, Czerny M, Maurer G, Rosenhek R. Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1489–1495.
457. Unger P, Tribouilloy C. Aortic stenosis with other concomitant valvular disease: aortic regurgitation, mitral regurgitation, mitral stenosis, or tricuspid regurgitation. *Cardiol Clin.* 2020;38:33–46.
458. Phillip JL, Zens T, Lozonschi L, De Oliveira NC, Osaki S, Kohmoto T, Akhter SA, Tang PC. Outcomes of surgical aortic valve replacement for mixed aortic valve disease. *J Thorac Dis.* 2018;10:4042–4051.
459. Chahine J, Kadri AN, Gajulapalli RD, Krishnaswamy A, Mick S, Perez O, Lak H, Nair RM, Montane B, Tak J, Tuzcu EM, Griffin B, Svensson LG, Harb SC, Kapadia SR. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in mixed aortic valve disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:2299–2306.
460. Yang LT, Enriquez-Sarano M, Scott CG, Padang R, Maalouf JF, Pelliikka PA, Michelena HI. Concomitant mitral regurgitation in patients with chronic aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:233–246.
461. Mehr M, Karam N, Taramasso M, Ouarrak T, Schneider S, Lurz P, von Bardeleben RS, Fam N, Pozzoli A, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Plicht B, Eggebrecht H, Baldus S, Senges J, Maisano F, Hausleiter J, TriValve TRAMI. Investigators. Combined tricuspid and mitral versus isolated mitral valve repair for severe MR and TR: an analysis from the TriValve and TRAMI registries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:543–550.
462. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, Woo YJ. Mechanical or biological prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. *N Engl J Med.* 2017;377:1847–1857.
463. Head SJ, Celik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017;38:2183–2191.
464. Diaz R, Hernandez-Vaquero D, Alvarez-Cabo R, Avanzas P, Silva J, Moris C, Pascual I. Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158:706–714e18.
465. David TE, Ouzounian M, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Late results of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:201–208.
466. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart.* 2019;105:1432–1436.
467. Duan L, Doctor JN, Adams JL, Romley JA, Nguyen LA, An J, Lee MS. Comparison of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic heart valves. *Am J Cardiol.* 2021;146:22–28.
468. Pasciolla S, Zizza LF, Le T, Wright K. Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin after bioprosthetic valve replacements. *Clin Drug Investig.* 2020;40:839–845.
469. Russo V, Carbone A, Attena E, Rago A, Mazzone C, Proietti R, Parisi V, Scotti A, Nigro G, Golino P, D'Onofrio A. Clinical benefit of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic heart valves. *Clin Ther.* 2019;41:2549–2557.
470. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, Lancellotti P, Sondergaard L, Ludman PF, Tamburino C, Piazza N, Hancock J, Mehili J, Byrne RA, Baumbach A, Kappetein AP, Windecker S, Bax J, Haude M. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017;38:3382–3390.
471. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, Khandheria BK, Levine RA, Marx GR, Miller Jr FA, Nakatani S, Quinones MA, Rakowski H, Rodriguez LL, Swaminathan M, Waggoner AD, Weissman NJ, Zabalgoitia M. American Society of Echocardiography's G, Standards C, Task Force on Prosthetic V, American College of Cardiology Cardiovascular Imaging C, Cardiac Imaging Committee of the American Heart A, European Association of E, European Society of C, Japanese Society of E, Canadian Society of E, American College of Cardiology F, American Heart A, European Association of E, European Society of C, Japanese Society of E, Canadian Society of E. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and Doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:975–1014.
472. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994;89:635–641.
473. Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee PK, Chow J, Ng RP, Tse TF. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation.* 1985;72:1059–1063.
474. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206–1214.
475. Iung B, Rodes-Cabau J. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart J.* 2014;35:2942–2949.
476. Caldeira D, David C, Santos AT, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12:650–659.
477. Laffort P, Roudaut R, Roques X, Lafitte S, Deville C, Bonnet J, Baudet E. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:739–746.
478. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker NJ, Sandoval E, Thielmann M, Jepsen A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53:5–33.
479. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung B, Bjornstad H, Lepout C, Hall RJ, Vahanian A. Working Groups on Valvular Heart Disease; Thrombosis and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J.* 2005;26:2463–2471.
480. Torella M, Torella D, Chiodini P, Franciulli M, Romano G, De Santo L, De Feo M, Amarelli C, Sasso FC, Salvatore T, Ellison GM, Indolfi C, Cotrufo M, Nappi G. LOWERING the Intensity of oral anticoagulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the LOWERINGIT Trial. *Am Heart J.* 2010;160:171–178.
481. Puskas J, Gerdisch M, Nichols D, Quinn R, Anderson C, Rhenman B, Fermin L, McGrath M, Kong B, Hughes C, Sethi G, Wait M, Martin T, Graeve A. PROACT Investigators. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1202–1210; discussion 1210–1201.
482. Heneghan C, Ward A, Perera R, Self-Monitoring Trialist C, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, Bradford K, Tyndel S, Alonso-Coello P, Ansell J, Beyth R, Bernardo A, Christensen TD, Cromheecke ME, Edson RG, Fitzmaurice D, Gadsisseur AP, Garcia-Alamino JM, Gardiner C, Hasenkam JM, Jacobson A, Kaatz S, Kamali F, Khan TI, Knight E, Kortke H, Levi M, Matchar D, Menendez- Jandula B, Rakovac I, Schaefer C, Siebenhofer A, Souto JC, Sunderji R, Gin K, Shalansky K, Voller H, Wagner O, Zittermann A. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2012;379:322–334.
483. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, Blostein MD, Kahn SR, Vesely SK, Schulman S, Kovacs MJ, Rodger MA, Wells P, Anderson D, Ginsberg J, Selby R, Siragusa S, Silingardi M, Dowd MB, Kearon C. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:293–300.
484. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, Ten Berg J, Grove EL, Weiss TW, Collet JP, Andreotti F, Gulba DC, Lip GYH, Husted S, Vilahur G, Morais J, Verheugt FWA, Lanas A, Al-Shahi Salman R, Steg PG, Huber K. ESC Working Group on Thrombosis Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2017;38:1455–1462.
485. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2003;163:2469–2473.
486. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. CD003464.
487. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Ransau J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170:1433–1441.
488. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL. BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;373:823–833.
489. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. Authors/Task Force Members 2014 ESC/ESA

- Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383–2431.
490. Gellatly RM, Leet A, Brown KE, Fondaparinux: an effective bridging strategy in heparin-induced thrombocytopenia and mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:118.
 491. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, Douglas PS, Peterson ED, DeClDe AVR. Research Team. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:971–977.
 492. Merie C, Kober L, Skov Olsen P, Andersson C, Gislason G, Skov Jensen J, Torp-Pedersen C. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *JAMA*. 2012;308:2118–2125.
 493. Christersson C, James SK, Lindhagen L, Ahlsson A, Friberg O, Jepsen A, Stahle E. Comparison of warfarin versus antiplatelet therapy after surgical bioprosthetic aortic valve replacement. *Heart*. 2020;106:838–844.
 494. Rafiq S, Steinbruechel DA, Lilleor NB, Moller CH, Lund JT, Thiis JJ, Kober L, Olsen PS. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve implantation: warfarin versus aspirin, a randomized controlled trial. *Thromb Res*. 2017;150:104–110.
 495. Maes F, Stabile E, Ussia GP, Tamburino C, Pucciarelli A, Masson JB, Marsal JR, Barbanti M, Cote M, Rodes-Cabau J. Meta-analysis comparing single versus dual antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2018;122:310–315.
 496. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Tousek P, van der Kley F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Chan Pin Yin D, Swaans MJ, Rensing B, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, Ten Berg JM. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med*. 2020;383:1447–1457.
 497. Dargas GD, Tijssen JGP, Wohlrle J, Sondergaard L, Gilard M, Mollmann H, Makkar RR, Herrmann HC, Giustino G, Baldus S, De Backer O, Guimaraes AHC, Gullestad L, Kini A, von Lewinski D, Mack M, Moreno R, Schafer U, Seeger J, Tchetchche D, Thomitzek K, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Wildgoose P, Volk AA, Zazula A, van Amsterdam RGM, Mehran R, Windecker S. GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2020;382:120–129.
 498. Pagnesi M, Moroni F, Beneduce A, Giannini F, Colombo A, Weisz G, Latib A. Thrombotic risk and antithrombotic strategies after transcatheter mitral valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:2388–2401.
 499. Guimaraes HP, Lopes RD, de Barros ESPGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Hoffmann-Filho CR, de Lemos Soares Patriota R, Leiria TLL, Lamprea D, Precoma DB, Atik FA, Silveira FS, Farias FR, Barreto DO, Almeida AP, Zilli AC, de Souza Neto JD, Cavalcante MA, Figueira F, Kojima FCS, Damiani L, Santos RHN, Valeis N, Campos VB, Saraiva JFK, Fonseca FH, Pinto IM, Magalhaes CC, Ferreira JFM, Alexander JH, Pavanello R, Cavalcanti AB, Berwanger O. RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med*. 2020;383:2117–2126.
 500. Shim CY, Seo J, Kim YJ, Lee SH, De Caterina R, Lee S, Hong GR. Explore the Efficacy and Safety of Edoxaban in Patients after Heart Valve Repair or Bioprosthetic Valve Replacement (ENAVLE) study group. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021. <http://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.127>.
 501. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, Frambach P, De Bruyne B, van Houwelingen GK, Van Der Heyden JAS, Tousek P, van der Kley F, Buyschaert I, Schotborgh CE, Ferdinande B, van der Harst P, Roosen J, Peper J, Thielen FWF, Veenstra L, Chan Pin Yin D, Swaans MJ, Rensing B, van 't Hof AWJ, Timmers L, Kelder JC, Stella PR, Baan J, Ten Berg JM. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med*. 2020;382:1696–1707.
 502. Jochheim D, Barbanti M, Capretti G, Stefanini GG, Hapfelmeier A, Zadrozny M, Baquet M, Fischer J, Theiss H, Todaro D, Chieffo A, Presbitero P, Colombo A, Massberg S, Tamburino C, Mehili J. Oral anticoagulant type and outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:1566–1576.
 503. van der Wall SJ, Olsthoorn JR, Heuts S, Klautz RJM, Tomsic A, Jansen EK, Vonk ABA, Sardari Nia P, Klok FA, Huisman MV. Antithrombotic therapy after mitral valve repair: VKA or aspirin? *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46:473–481.
 504. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Kaatz S, Douketis J, Jacobson A, Petersen H. REGIMEN Investigators. Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves on long-term oral anticoagulants (from the REGIMEN Registry). *Am J Cardiol*. 2008;102:883–889.
 505. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM. WOEST Study Investigators Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107–1115.
 506. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423–2434.
 507. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Pankhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509–1524.
 508. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1619–1629.
 509. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335–1343.
 510. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, Sorensen R, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2014;129:1577–1585.
 511. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H. AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1103–1113.
 512. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliquet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehili J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM. ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367.
 513. Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, Verheugt FW, De Smet BJ, Adriaenssens T, Vrolix M, Brueren GB, Van Mieghem C, Cornelis K, Vos J, Breet NJ, ten Berg JM. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention*. 2015;11:381–390.
 514. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K. ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21:192–193.
 515. Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, Renda G, Ruff CT, Trevisan M, Nordio F, Mercuri MF, Antman E, Giugliano RP. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves. *Circulation*. 2017;135:1273–1275.
 516. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, Angoulvant D, Lip GY, Fauchier L. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J*. 2015;36:1822–1830.
 517. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY, Fauchier L. Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. *The Loire Valley Atrial Fibrillation Project Thromb Haemost*. 2016;115:1056–1063.
 518. Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, Noseworthy PA. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease other than significant mitral stenosis and mechanical valves: a meta-analysis. *Circulation*. 2017;135:714–716.
 519. Russo A, Grigioni F, Avierinos JF, Freeman WK, Suri R, Michelena H, Brown R, Sundt TM, Enriquez-Sarano M. Thromboembolic complications after surgical correction of mitral regurgitation incidence, predictors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1203–1211.
 520. Butnaru A, Shaheen J, Tzivoni D, Tauber R, Bitran D, Silberman S. Diagnosis and treatment of early bioprosthetic malfunction in the mitral valve position due to thrombus formation. *Am J Cardiol*. 2013;112:1439–1444.
 521. Rodes-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Garcia Del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, Al-Qoofi F, Genereux P, Maluenda G, Thoenes M, Paradis JM, Chamandi C, Serra V, Dumont E, Cote M. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (Aspirin Versus Aspirin þ Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1357–1365.
 522. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG, Treede H, Sarano ME, Feldman T, Wijeyundera HC, Topilsky Y, Aupart M, Reardon MJ, Mackensen GB, Szeto WY, Kornowski R, Gammie JS, Yoganathan AP, Arbel Y, Borger MA, Simonato M, Reisman M, Makkar RR, Abizaid A, McCabe JM, Dahle G, Aldea GS, Leipsic J, Pibarot P, Moat NE, Mack MJ, Kappetein AP, Leon MB. VIVID Investigators. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation*. 2018;137:388–399.
 523. Tam DY, Dharma C, Rocha RV, Ouzounian M, Wijeyundera HC, Austin PC, Chikwe J, Gaudino M, Fremes SE. Transcatheter ViV versus redo surgical AVR for the

- management of failed biological prosthesis: early and late outcomes in a propensity-matched cohort. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:765–774.
524. Bleiziffer S, Simonato M, Webb JG, Rodes-Cabau J, Pibarot P, Kornowski R, Windecker S, Erlebach M, Duncan A, Seiffert M, Unbehaun A, Frerker C, Conzelmann L, Wijeyesundera H, Kim WK, Montorfano M, Latib A, Tchetché D, Allali A, Abdel-Wahab M, Orvin K, Stortecky S, Nissen H, Holzamer A, Urena M, Testa L, Agrifoglio M, Whisenant B, Sathananthan J, Napodano M, Landi A, Fiorina C, Zittermann A, Veulemans V, Sinning JM, Saia F, Brecker S, Presbitero P, De Backer O, Sondergaard L, Bruschi G, Franco LN, Petronio AS, Barbanti M, Cerillo A, Spargias K, Schofer J, Cohen M, Munoz-Garcia A, Finkelstein A, Adam M, Serra V, Teles RC, Champagnac D, Iadanza A, Chodor P, Eggebrecht H, Welsh R, Caixeta A, Salizzoni S, Dager A, Auffret V, Cheema A, Ubben T, Ancona M, Rudolph T, Gummert J, Tseng E, Noble S, Bunc M, Roberts D, Kass M, Gupta A, Leon MB, Dvir D. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic valves. *Eur Heart J.* 2020;41:2731–2742.
 525. Hirji SA, Percy ED, Zogg CK, Malarczyk A, Harloff MT, Yazdchi F, Kaneko T. Comparison of in-hospital outcomes and readmissions for valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement vs. reoperative surgical aortic valve replacement: a contemporary assessment of real-world outcomes. *Eur Heart J.* 2020;41:2747–2755.
 526. Barbanti M, Costa G, Picci A, Criscione E, Reddavid C, Valvo R, Todaro D, Deste W, Condorelli A, Scalia M, Licciardello A, Politi G, De Luca G, Strazzieri O, Motta S, Garretto V, Veroux P, Giaquinta A, Giuffrida A, Sgroi C, Leon MB, Webb JG, Tamburino C. Coronary cannulation after transcatheter aortic valve replacement: the RE-ACCESS Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2542–2555.
 527. De Backer O, Landes U, Fuchs A, Yoon SH, Mathiassen ON, Sedaghat A, Kim WK, Pilgrim T, Buzzatti N, Ruile P, El Sabbagh A, Barbanti M, Fiorina C, Nombela-Franco L, Steinvil A, Finkelstein A, Montorfano M, Maurovich-Horvat P, Kofoed KF, Blanke P, Bunc M, Neumann FJ, Latib A, Windecker S, Sinning JM, Norgaard BL, Makkar R, Webb JG, Sondergaard L. Coronary access after TAVR-in-TAVR as evaluated by multidetector computed tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2528–2538.
 528. Jawitz OK, Gulack BC, Grau-Sepulveda MV, Matsouaka RA, Mack MJ, Holmes Jr DR, Carroll JD, Thourani VH, Brennan JM. Reoperation after transcatheter aortic valve replacement: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Database. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:1515–1525.
 529. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, Barbanti M, Latib A, Schaefer U, Rodes-Cabau J, Treede H, Piazza N, Hildick-Smith D, Himbert D, Walther T, Hengstenberg C, Nissen H, Bekeredjian R, Presbitero P, Ferrari E, Segev A, de Weger A, Windecker S, Moat NE, Napodano M, Wilbring M, Cerillo AG, Brecker S, Tchetché D, Lefevre T, De Marco F, Fiorina C, Petronio AS, Teles RC, Testa L, Laborde JC, Leon MB, Kornowski R. Valve-in-Valve International Data Registry Investigators Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA.* 2014;312:162–170.
 530. Ye J, Cheung A, Yamashita M, Wood D, Peng D, Gao M, Thompson CR, Munt B, Moss RR, Blanke P, Leipsic J, Dvir D, Webb JG. Transcatheter aortic and mitral valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves: an 8-year single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1735–1744.
 531. Simonato M, Whisenant B, Ribeiro HB, Webb JG, Kornowski R, Guerrero M, Wijeyesundera H, Sondergaard L, De Backer O, Villablanca P, Rihal C, Eleid M, Kempfert J, Unbehaun A, Erlebach M, Casselman F, Adam M, Montorfano M, Ancona M, Saia F, Ubben T, Meincke F, Napodano M, Codner P, Schofer J, Pelletier M, Cheung A, Shuyv M, Palma JH, Gaia DF, Duncan A, Hildick-Smith D, Veulemans V, Sinning JM, Arbel Y, Testa L, de Weger A, Eltchaninoff H, Hemery T, Landes U, Tchetché D, Dumonteil N, Rodes-Cabau J, Kim WK, Spargias K, Kourkovelis P, Ben-Yehuda O, Teles RC, Barbanti M, Fiorina C, Thukhani A, Mackensen GB, Jones N, Presbitero P, Petronio AS, Allali A, Champagnac D, Bleiziffer S, Rudolph T, Iadanza A, Salizzoni S, Agrifoglio M, Nombela-Franco L, Bonaros N, Kass M, Bruschi G, Amabile N, Chhatrivalia A, Messina A, Hirji SA, Andreas M, Welsh R, Schoels W, Hellig F, Windecker S, Stortecky S, Maisano F, Stone GW, Dvir D. Transcatheter mitral valve replacement after surgical repair or replacement: comprehensive midterm evaluation of valve-in-valve and valve-in-ring implantation from the VIVID Registry. *Circulation.* 2021;143:104–116.
 532. Sengupta A, Yazdchi F, Alexis SL, Percy E, Premkumar A, Hirji S, Bapat VN, Bhatt DL, Kaneko T, Tang GHL. Reoperative mitral surgery versus transcatheter mitral valve replacement: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e019854.
 533. Urena M, Vahanian A, Brochet E, Ducrocq G, Lung B, Himbert D. Current indications for transcatheter mitral valve replacement using transcatheter aortic valves: valve-in-valve, valve-in-ring, and valve-in-mitral annulus calcification. *Circulation.* 2021;143:178–196.
 534. Little SH, Bapat V, Blanke P, Guerrero M, Rajagopal V, Siegel R. Imaging guidance for transcatheter mitral valve intervention on prosthetic valves, rings, and annular calcification. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:22–40.
 535. Fallon JM, DeSimone JP, Brennan JM, O'Brien S, Thibault DP, DiScipio AW, Pibarot P, Jacobs JP, Malenka DJ. The incidence and consequence of prosthesismatch mismatch after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2018;106:14–22.
 536. Flameng W, Herregods MC, Vercaalsteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation.* 2010;121:2123–2129.
 537. Zorn GL, Little SH, Tadros P, Deeb GM, Gleason TG, Heiser J, Kleiman NS, Oh JK, Popma JJ, Adams D, Huang J, Reardon MJ. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: a randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:1014–1022.
 538. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJ, Bogers AJ, Kappetein AP. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J.* 2012;33:1518–1529.
 539. Sorajja P, Bae R, Lesser JA, Pedersen WA. Percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation: patient selection, techniques and outcomes. *Heart.* 2015;101:665–673.
 540. Ruiz CE, Hahn RT, Berrebi A, Borer JS, Cutlip DE, Fontana G, Gerosa G, Ibrahim R, Jelmin V, Jilalhawani H, Jolicoeur EM, Kliger C, Kronzon I, Leipsic J, Maisano F, Millan X, Nataf P, O'Gara PT, Pibarot P, Ramee SR, Rihal CS, Rodes-Cabau J, Sorajja P, Suri R, Swain JA, Turi ZG, Tuzcu EM, Weissman NJ, Zamorano JL, Serruys PW, Leon MB. Paravalvular Leak Academic Research Consortium Clinical trial principles and endpoint definitions for paravalvular leaks in surgical prosthesis. *Eur Heart J.* 2018;39:1224–1245.
 541. Chakravarty T, Sondergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, Jilalhawani H, Shiota T, Abramowitz Y, Jorgensen TH, Rami T, Israr S, Fontana G, de Knecht M, Fuchs A, Lyden P, Trento A, Bhatt DL, Leon MB, Makkar RR, Resolute SAVORY Investigators. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet.* 2017;389:2383–2392.
 542. Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, Devasanapathy N, Bahl VK, Airan B. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J.* 2013;34:1557–1566.
 543. Laplace G, Lafitte S, Labeque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, Roques X, Roudaut R. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1283–1290.
 544. Petrescu I, Egebe AC, Ionescu F, Nkomo VT, Greason KL, Pislaru C, Pellikka PA, Connolly HM, Pislaru SV. Long-term outcomes of anticoagulation for bioprosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:857–866.
 545. Sellers SL, Turner CT, Sathananthan J, Cartledge TRG, Sin F, Bouchareb R, Mooney J, Norgaard BL, Bax JJ, Bernatchez PN, Dweck MR, Granville DJ, Newby DE, Lauck S, Webb JG, Payne GW, Pibarot P, Blanke P, Seidman MA, Leipsic JA. Transcatheter aortic heart valves: histological analysis providing insight to leaflet thickening and structural valve degeneration. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:135–145.
 546. De Backer O, Dansas GD, Jilalhawani H, Leipsic JA, Terkelsen CJ, Makkar R, Kini AS, Veien KT, Abdel-Wahab M, Kim WK, Balan P, Van Mieghem N, Mathiassen ON, Jeger RV, Arnold M, Mehran R, Guimarães AHC, Norgaard BL, Kofoed KF, Blanke P, Windecker S, Sondergaard L. GALILEO-4D Investigators. Reduced leaflet motion after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2020;382:130–139.
 547. Alkhouli M, Rihal CS, Zack CJ, Eleid MF, Maor E, Sarraf M, Cabalka AK, Reeder GS, Hagler DJ, Maalouf JF, Nkomo VT, Schaff HV, Said SM. Transcatheter and surgical management of mitral paravalvular leak: long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1946–1956.
 548. Dakik HA, Chehab O, Eldirani M, Sbeity E, Karam C, Abou Hassan O, Msheik M, Hassan H, Msheik A, Kaspar C, Makki M, Tamim H. A new index for preoperative cardiovascular evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3067–3078.
 549. Tashiro T, Pislaru SV, Blustin JM, Nkomo VT, Abel MD, Scott CG, Pellikka PA. Perioperative risk of major non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis: a reappraisal in contemporary practice. *Eur Heart J.* 2014;35:2372–2381.
 550. Eugene M, Urena M, Abtan J, Carrasco JL, Ghodbane W, Nataf P, Vahanian A, Himbert D. Effectiveness of rescue percutaneous balloon aortic valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis and acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2018;121:746–750.
 551. Kolte D, Khera S, Vemulapalli S, Dai D, Heo S, Goldsweig AM, Aronow HD, Elmariah S, Inglessis I, Palacios IF, Thourani VH, Sharaf BL, Gordon PC, Abbott JD. Outcomes following urgent/emergent transcatheter aortic valve replacement: insights from the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:1175–1185.
 552. Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, Cha S, Khandheria BK, Chaliki HP. Cardiac risk in patients aged >75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2010;105:1159–1163.
 553. Tarantini G, Nai Fovino L, Tellaroli P, Fabris T, Iliceto S. Asymptomatic severe aortic stenosis and noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2016;117:486–488.
 554. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Lung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA. ESC Scientific Document Group 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39:3165–3241.
 555. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, De Backer J, Otto C, Marelli A, Jondeau G, Budts W, Grewal J, Sliwa K, Parsonage W, Maggioni AP, van Hagen I, Vahanian A, Tavazzi L, Elkayam U, Boersma E, Hall R. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J.* 2019;40:3848–3855.
 556. van Hagen IM, Thorne SA, Taha N, Youssef G, Elnagar A, Gabriel H, ElRakshy Y, Lung B, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW. ROPAC Investigators and EORP Team. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: results from the registry of pregnancy and cardiac disease. *Circulation.* 2018;137:806–816.
 557. Orwat S, Diller GP, van Hagen IM, Schmidt R, Tobler D, Greutmann M, Jonkatiene R, Elnagar A, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW, Baumgartner H. ROPAC

- Investigators. Risk of pregnancy in moderate and severe aortic stenosis: from the Multinational ROPAC Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1727–1737.
558. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J*. 2005;26:914–920.
559. McKellar SH, MacDonald RJ, Michelena HI, Connolly HM, Sundt TM. Frequency of cardiovascular events in women with a congenitally bicuspid aortic valve in a single community and effect of pregnancy on events. *Am J Cardiol*. 2011;107:96–99.
560. Fuchs A, Urena M, Chong-Nguyen C, Kikoine J, Brochet E, Abtan J, Fischer Q, Ducrocq G, Vahanian A, Lung B, Himbert D. Valve-in-valve and valve-in-ring transcatheter mitral valve implantation in young women contemplating pregnancy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13:e009579.
561. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Goland S, Gabriel H, Lelonek M, Trojnaraska O, Al Mahmeed WA, Balint HO, Ashour Z, Baumgartner H, Boersma E, Johnson MR, Hall R. ROPAC Investigators and the EURObservational Research Programme (EORP) Team Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation*. 2015;132:132–142.
562. Elassy SM, Elmidany AA, Elbawab HY. Urgent cardiac surgery during pregnancy: a continuous challenge. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:1624–1629.