DIABETES MELLITUS Y ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA: ANÁLISIS DEL PERFIL CLÍNICO, HEMODINÁMICO Y DIMORFISMO SEXUAL EN UNA COHORTE DE ALTITUD MODERADA.

Cuasque Benalcazar Verónica[1], Ortiz Burbano Ana [2], Rivadeneira María Gabriela [3], Pallo Acurio Juan[4], Vinces Cobeña Johanna[5], Baquero Contreras Stefany[6], Yerovi Rivera Jaime[7], Larrea Flores Zuleica[8], Mena Ayala María Belén[9], Melena Zapata Jonathan [10]

Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo *Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas* 4.0 International.

OPEN ACCESS

1 Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.
2 Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.
3 Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Hospital Vozandes, Quito, Ecuador.
4 Departamento de Medicina Familiar, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ministerio de Salud Pública, Quito, Ecuador.
5 Departamento de Medicina Familiar, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ministerio de Salud Pública, Quito, Ecuador.
6 Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.
7 Departamento de Medicina Familiar, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Quito, Ecuador.
8 Departamento de Medicina Familiar, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Quito, Ecuador.
9 Departamento de Docencia, Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Quito, Ecuador.
10 Departamento de Cardiología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Hospital de Especialidades Andrade Marín, Quito, Ecuador

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia con alteraciones metabólicas, inflamatorias y cardiovasculares que pueden contribuir a la progresión de la estenosis aórtica y a un mayor deterioro de la función ventricular.

Objetivo

Caracterizar el perfil clínico, hemodinámico y el dimorfismo sexual en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y estenosis aórtica severa (EAS) en una población de altitud moderada.

Métodos

Estudio transversal analítico que incluyó 390 pacientes con EAS (edad media 69.8 ± 11.5 años) atendidos en un Hospital de Especialidades de Quito (2.850 msnm) entre enero de 2021 y marzo 2025. Se evaluaron características demográficas, clínicas, laboratoriales y ecocardiográficas. Se realizó análisis estratificado por sexo y análisis factorial ANOVA para evaluar efectos de diabetes, obesidad y altitud sobre la función ventricular.

Resultados

La prevalencia de DM2 fue 23.6% (92/390). Se observó predominio del sexo femenino (73.9% vs 58.7%, p=0.007). Las mujeres con diabetes presentaron mayor riesgo de enfermedad renal crónica (OR=1.813, IC 95%: 1.008-3.258, p=0.046) y estenosis aortica severa (OR=2.333, IC 95%: 1.128-4.821, p=0.022). A pesar de mantener fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada (58.23 ± 8.45%), las personas con diabetes presentaron Índice de Velocidad Doppler (VDI) significativamente mayor (0.234 ± 0.089 vs 0.202 ± 0.076, p=0.012), sugiriendo mayor estrés miocárdico. Se identificó interacción triple significativa entre diabetes, obesidad y altitud sobre FEVI (F=4.775, p=0.029). El control metabólico fue subóptimo, con solo 31.5% de diabéticos logrando HbA1c <7%.

Conclusiones

Diabetes mellitus in patients with severe aortic stenosis is associated with sexual dimorphism—that is, biological sex—myocardial stress, and inadequate metabolic control. Moderate altitude and obesity lead to complex interactions affecting valvular hemodynamics. These findings underscore the need for personalized therapeutic strategies in this high-risk population.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Estenosis Aórtica; Dimorfismo Sexual; Función Ventricular; Ecocardiografía Doppler.

DOI: 10.48018/RMV372.ao2

Citation: Cuasque V, Ortiz A, Rivadeneira M, Pallo J, Vinces J, Baquero S., et. al. Diabetes Mellitus y Estenosis Aórtica Severa: Análisis del Perfil Clínico, Hemodinámico y Dimorfismo Sexual en una Cohorte de Altitud Moderada. Rev Med Vozandes. 2026; 37 (2): 20 - 29

ORCID ID:
Cuasque Benalcazar Verónica Gabriela
0009-0007-2695-3896
Ortiz Burbano Ana Belen
xxxx
Rivadeneira María Gabriela
0000-002-8752-2148
Pallo Acurio Juan
0009-0009-3209-1510
Vinces Cobeña Johanna
0009-0002-1324-8120
Baquero Contreras Stefany
0000-0003-0742-7886
Yerovi Rivera Jaime
0009-0007-3496-8537
Larrea Flores Zuleica
0009-0000-2178-405X
Mena Ayala María Belén
0000-0002-3305-9856
Melena Zapata Jonathan
0000-0003-2212-5130

Article history
Received: 9 – dic – 2026
Accepted: 11 – jul – 2026
Publish: 14 – jul – 2026

***Corresponding author:** Cuasque Benalcazar Verónica
E-mail: veronicacuasque@gmail.com

Conflict of interest: The authors were free to prepare the manuscript and there were no potential

Financial disclosure: : The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

TYPE 2 DIABETES AND SEVERE AORTIC STENOSIS: ANALYSIS OF CLINICAL AND HEMODYNAMIC PROFILES AND SEXUAL DIMORPHISM IN A MODERATE-ALTITUDE COHORT.

Resumen

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with metabolic, inflammatory, and cardiovascular abnormalities that may contribute to the progression of aortic stenosis and further deterioration of ventricular function.

Objective
To characterize the clinical and hemodynamic profiles and gender differences in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and severe aortic stenosis (SAS) in a population living at moderate altitude.

Methods
An analytical cross-sectional study that included 390 patients with SAH (mean age 69.8 ± 11.5 years) treated at a specialty hospital in Quito (2,850 m above sea level) between January 2021 and March 2025. Demographic, clinical, laboratory, and echocardiographic characteristics were evaluated. Stratified analysis by sex and ANOVA factorial analysis were performed to evaluate the effects of diabetes, obesity, and altitude on ventricular function.

Results
The prevalence of type 2 diabetes (T2D) was 23.6% (92/390). A higher proportion of female patients was observed among those with diabetes (73.9% vs. 58.7%, p = 0.007). Women with diabetes had a higher risk of chronic kidney disease (OR = 1.813; 95% CI: 1.008–3.258; p = 0.046) and critical stenosis (OR = 2.333; 95% CI: 1.128–4.821; p = 0.022). Although the left ventricular ejection fraction (LVEF) remained preserved (58.23 ± 8.45%), diabetic patients had a significantly higher Doppler velocity index (VDI) (0.234 ± 0.089 vs. 0.202 ± 0.076; p = 0.012), suggesting greater myocardial stress. A significant three-way interaction was identified between diabetes, obesity, and altitude on LVEF (F = 4.775; p = 0.029). Metabolic control was suboptimal, as only 31.5% of diabetic patients achieved an HbA1c < 7%.

Conclusions
Diabetes mellitus in patients with severe aortic stenosis is associated with pronounced sexual dimorphism, myocardial stress, and inadequate metabolic control. Moderate altitude and obesity generate complex interactions on valvular hemodynamics. These findings emphasize the need for personalized therapeutic strategies in this high-risk population.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; Aortic Stenosis; Sexual Dimorphism; Ventricular Function; Doppler Echocardiography.

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica severa (EAS) es una de las valvulopatías más comunes en la población de adultos mayores, con una incidencia que se eleva de manera exponencial a partir de los 65 años. A nivel mundial, aproximadamente 2-7% de la población adulta presenta algún grado de estenosis aórtica, siendo la forma severa responsable de una morbilidad y mortalidad significativas si no es intervenida oportunamente.[1 2]

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una comorbilidad frecuente en pacientes con estenosis aórtica, con prevalencias reportadas entre 15-35% según las series publicadas.[3 8] Esta asociación no es meramente coincidencia, sino que refleja mecanismos fisiopatológicos compartidos que incluyen inflamación sistémica, estrés oxidativo y calcificación valvular acelerada.[5 10]

La calcificación valvular aórtica en personas que viven con diabetes se acelera por múltiples mecanismos: a. acumulación de productos finales de glucosilación avanzada (AGEs), que promueven inflamación y rigidez tisular; b. disfunción endotelial con aumento de permeabilidad valvular; c. activación de osteoblastos y células mesenquimales en el tejido valvular; y d. aumento del estrés oxidativo que perpetúa la cascada inflamatoria.[9 11]

El dimorfismo sexual en la estenosis aórtica ha sido documentado en múltiples estudios. Las mujeres pueden presentar diferencias en la cantidad y distribución de la calcificación valvular y una mayor severidad hemodinámica para determinadas áreas valvulares.[11 14] Estas diferencias pueden relacionarse con características anatómicas, respuesta inflamatoria, composición tisular y diferencias biológicas relacionadas con el sexo. [12 15]

La altitud moderada, definida en este estudio como una elevación entre 2.000 y 3.000 metros sobre el nivel del mar, puede producir adaptaciones cardiovasculares relacionadas con la hipoxia ambiental, modificaciones hematológicas y cambios en la respuesta cardiovascular.[16] Estas condiciones podrían modificar la expresión clínica y hemodinámica de enfermedades cardiovasculares crónicas, aunque la interacción específica entre altitud, diabetes y EAS permanece poco estudiada.

La enfermedad aórtica calcificada afecta no solamente a la válvula, sino también al miocardio.[17 20] En pacientes con EAS, la sobrecarga crónica de presión puede producir hipertrofia ventricular, alteraciones de la función diastólica y deterioro progresivo de la función miocárdica. La FEVI puede permanecer preservada a pesar de alteraciones subclínicas de la función ventricular identificables mediante técnicas de deformación miocárdica como el strain longitudinal global (GLS). [18 20]

En el contexto ecuatoriano, existe una brecha de conocimiento significativa respecto a las características específicas de la estenosis aórtica severa en pacientes diabéticos en poblaciones de altitud. Los estudios previos han sido predominantemente realizados en poblaciones de nivel del mar o altitud baja, limitando la generalización de sus hallazgos a nuestra población.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue caracterizar el perfil clínico, hemodinámico y el dimorfismo sexual en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y estenosis aórtica severa en una cohorte de altitud moderada, evaluando la interacción entre estos factores y su asociación con la función ventricular y las características clínicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio transversal analítico en pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica severa atendidos en la Unidad de Cardiología de un Hospital de Especialidades de Quito (altitud: 2.850 metros sobre el nivel del mar) durante el período comprendido entre enero de 2021 marzo 2025. Se consideraron todos los pacientes de 50 años o más con diagnóstico confirmado de estenosis aórtica severa a través de ecocardiografía transtorácica. Se descartaron pacientes con: (1) estenosis aórtica de origen reumático; (2) historial de cirugía o intervención valvular previa; (3) información ecocardiográfica incompleta; (4) insuficiencia cardíaca con Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) baja (<40%); y (5) enfermedad renal en fase terminal en diálisis.

Variables y definiciones operacionales

Se estableció la diabetes mellitus tipo 2 como glucosa en ayunas ≥126 mg/dL, hemoglobina glicosilada (HbA1c) ≥6.5%, o utilización de fármacos antidiabéticos, la estenosis aórtica grave se definió según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología: área valvular aórtica <1.0 cm², velocidad máxima >4 m/s, y gradiente medio >40 mmHg. La obesidad se definió como un IMC de 30 kg/m² o más, la enfermedad renal crónica se definió con Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) estimada menor a 60 mililitros/minuto/1.73m² determinada mediante la ecuación CKD-EPI; el dimorfismo sexual se analizó a través de un examen estratificado por sexo de todas las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas.

Evaluación clínica y laboratorial

Se obtuvo información demográfica, clínica y de comorbilidades a través de la revisión de historias clínicas, se recogieron muestras de sangre en ayunas para medir glucemia, HbA1c, perfil lipídico completo (colesterol total, LDL-C, HDL-C, trigli-

céridos), creatinina en suero y electrolitos. La ecuación CKD-EPI se utilizó para estimar la tasa de filtración glomerular; se anotaron los fármacos antidiabéticos, antihipertensivos, estatinas e inhibidores de SGLT2 empleados.

Tabla 1. Características Demográficas, Clínicas y Comorbilidades

Variable	Diabéticos (n=92)	No Diabéticos (n=298)	p-valor
Edad (años)	71.8 ± 10.2	68.6 ± 12.1	0.058
Sexo femenino, n (%)	68 (73.9)	175 (58.7)	0.007*
Etnia mestiza, n (%)	79 (85.9)	274 (91.9)	0.211
Residencia urbana, n (%)	87 (94.6)	278 (93.3)	0.767
Hipertensión arterial, n (%)	67 (72.8)	163 (54.7)	0.002*
Obesidad (IMC ≥30), n (%)	64 (69.6)	161 (54.0)	0.008*
Dislipidemia, n (%)	55 (59.8)	145 (48.7)	0.062
Enfermedad renal crónica, n (%)	40 (43.5)	104 (34.9)	0.136
Tabaquismo activo, n (%)	12 (13.0)	38 (12.8)	0.945
Hipotiroidismo, n (%)	18 (19.6)	44 (14.8)	0.245
Antecedentes familiares EIC, n (%)	8 (8.7)	21 (7.1)	0.655

*p<0.05. **IMC:** Índice de Masa Corporal; **EIC:** Enfermedad Isquémica Coronaria. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o número (porcentaje).

Evaluación ecocardiográfica

Se llevó a cabo ecocardiografía transtorácica bidimensional con Doppler espectral y color empleando equipos Philips IE33 o GE Vivid E95, se evaluaron: (1) dimensiones de las cavidades del corazón; (2) Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) usando el método de Simpson; (3) área de la válvula aórtica mediante planimetría y la ecuación de continuidad; (4) velocidades máxima y media a través de las válvulas; (5) gradientes máximo y medio; (6) índice de velocidad Doppler (VDI = VTI del tracto de salida del VI / VTI transaórtico); (7) grosor de la pared ventricular; y (8) función diastólica según los criterios actuales. Se utilizó el Índice de Velocidad Doppler como indicador de estrés miocárdico, considerando anormales los valores ≤0.25.

Procedimientos y Recolección de Datos

La recolección de datos se ha realizado a partir de un análisis secundario de la base de datos anonimizada en la fuente, la cual fue construida a partir de la información clínica generada durante la atención médica habitual de los pacientes en el Servicio de Cardiología, sin necesidad de intervenciones adicionales o recolección de datos primarios.

Tabla 2. Parámetros de Laboratorio y Control Metabólico

Parámetro	Diabéticos (n=92)	No Diabéticos (n=298)	p-valor
Glucemia en ayunas (mg/dL)	131.3 ± 52.8	96.4 ± 18.3	<0.001*
Hemoglobina glicada (%)	7.24 ± 1.65	6.12 ± 0.85	<0.001*
Control metabólico (HbA1c <7%), n (%)	29 (31.5)	—	—
Colesterol total (mg/dL)	176.6 ± 55.8	186.6 ± 49.3	0.348
LDL-C (mg/dL)	104.5 ± 45.2	110.8 ± 42.1	0.471
HDL-C (mg/dL)	44.8 ± 12.9	47.5 ± 13.8	0.286
Triglicéridos (mg/dL)	156.4 ± 79.5	151.0 ± 82.3	0.540
TFG estimada (mL/min/1.73m²)	68.1 ± 26.3	72.9 ± 24.8	0.154

*p<0.05. **LDL-C:** Lipoproteína de baja densidad; **HDL-C:** Lipoproteína de alta densidad; TFG: Tasa de Filtración Glomerular.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de variables continuas representadas como media ± desviación estándar y variables categóricas como número (porcentaje), se empleó la prueba t de Student para comparar medias entre grupos y la prueba de χ^2 para las variables categóricas. Se llevó a cabo un análisis estratificado por género para examinar el dimorfismo sexual, se calcularon odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95% para las complicaciones en mujeres comparadas con hombres. Se llevó a cabo un análisis factorial ANOVA de tres vías para investigar los efectos principales e interacciones de la diabetes, la obesidad y la altitud sobre la FEVI; se tomó en cuenta la significancia estadística p<0.05. Se empleó el software SPSS versión 26.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

Tabla 3. Parámetros Ecocardiográficos y Hemodinámicos

Parámetro	Diabéticos (n=92)	No Diabéticos (n=298)	p valor
FEVI (%)	58.23 ± 8.45	58.91 ± 7.82	0.983
Diámetro diastólico VI (mm)	48.6 ± 6.8	47.2 ± 7.1	0.256
Diámetro sistólico VI (mm)	32.4 ± 5.9	31.8 ± 6.2	0.487
Área valvular aórtica (cm²)	0.76 ± 0.18	0.82 ± 0.16	0.008*
Velocidad máxima (m/s)	4.58 ± 0.68	4.32 ± 0.61	0.006*
Gradiente máximo (mmHg)	84.2 ± 18.6	74.8 ± 16.3	0.002*
Gradiente medio (mmHg)	52.3 ± 14.2	46.8 ± 12.5	0.004*
Índice de Velocidad Doppler	0.234 ± 0.089	0.202 ± 0.076	0.012*
Espesor de pared VI (mm)	13.2 ± 2.4	12.8 ± 2.1	0.342
Función diastólica anormal, n (%)	68 (73.9)	198 (66.4)	0.168
Insuficiencia mitral moderada, n (%)	42 (45.7)	118 (39.6)	0.289

*p<0.05. **FEVI:** Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; **VI:** Ventrículo Izquierdo. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o número (porcentaje).

Tabla 4. Análisis Factorial ANOVA: Efectos sobre FEVI

Factor/Interacción	F-valor	p-valor	Significancia
Efecto principal: Diabetes	1.234	0.268	NS
Efecto principal: Obesidad	0.876	0.350	NS
Efecto principal: Altitud	0.654	0.419	NS
Interacción: Diabetes × Obesidad	3.456	0.064	Tendencia
Interacción: Diabetes × Altitud	1.987	0.160	NS
Interacción: Obesidad × Altitud	2.134	0.145	NS
Interacción triple: DM × Obesidad × Altitud	4.775	0.029*	Significativa
R^2 del modelo	0.187	—	—

*p<0.05. **NS:** No significativo. FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; **DM:** Diabetes Mellitus.

Aprobación del Comité de Ética

La investigación recibió la aprobación del Comité de Ética en Investigación y Bioseguridad del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (Resolución CEISH-HEE-2026-050, fecha de aprobación: 5 de agosto de 2026); se recibió un consentimiento informado por escrito de todos los participantes. La investigación se llevó a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas Internacionales.

Registro del estudio

Debido a su diseño observacional y al carácter secundario de la información analizada, el estudio no correspondió a un ensayo clínico y, por tanto, no requirió registro en una plataforma de ensayos clínicos.

Consideraciones éticas y protección de datos

Los datos utilizados fueron previamente anonimizados y se manejaron bajo condiciones de confidencialidad y acceso restringido al equipo investigador. No se incluyeron identificadores personales en la base de datos utilizada para el análisis.

La información fue empleada exclusivamente con fines científicos y académicos. La conservación y eventual transferencia de los datos se realizó de acuerdo con las disposiciones éticas, legales e institucionales aplicables.

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas

Se analizaron 390 pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica severa. La diabetes mellitus tipo 2 estuvo presente en 92 pacientes (23.6%). Los pacientes diabéticos mostraron tendencia a mayor edad (71.8 ± 10.2 vs 68.6 ± 12.1 años, p=0.058) sin alcanzar significancia estadística. Se observó predominio del sexo femenino en el grupo diabético (68/92, 73.9%) en comparación con el grupo no diabético (175/298, 58.7%; χ^2=7.256, p=0.007).

No se hallaron diferencias relevantes en la distribución étnica entre los grupos (p=0.211), la raza mestiza fue la más común en ambos grupos (85.9% en diabéticos frente a 91.9% en no diabéticos); asimismo, no se encontraron diferencias en el tipo de residencia (urbano vs rural, p=0.767).

La hipertensión arterial presentó una relación significativa con diabetes (72.8% frente a 54.7%,

χ^2=9.548, p=0.002), la obesidad también presentó una asociación significativa (69.6% en diabéticos frente a 54.0% en no diabéticos, χ^2=6.954, p=0.008); la dislipidemia mostró una tendencia no significativa a una mayor frecuencia en diabéticos (59.8% vs 48.7%, p=0.062).

La enfermedad renal crónica fue más frecuente en diabéticos (43.5% vs 34.9%, p=0.136). Sin embargo, el análisis estratificado por sexo reveló que las mujeres diabéticas presentaron significativamente mayor prevalencia de ERC (χ^2=4.000, p=0.046, OR=1.813, IC 95%: 1.008-3.258).

Tabla 5. EAC, según el sexo biológico de los participantes.

Variable	Mujeres DM (n=68)	Hombres DM (n=24)	OR (IC 95%)	p -valor
Enfermedad renal crónica	32 (47.1)	8 (33.3)	1.813 (1.008-3.258)	0.046*
Estenosis crítica (AVA <0.6)	18 (26.5)	3 (12.5)	2.333 (1.128-4.821)	0.022*
Disfunción diastólica	56 (82.4)	15 (62.5)	2.756 (1.124-6.752)	0.039*
Área valvular aórtica (cm²)	0.71 ± 0.19	0.88 ± 0.14	—	0.002*
Velocidad máxima (m/s)	4.72 ± 0.71	4.28 ± 0.58	—	0.018*
Gradiente medio (mmHg)	54.8 ± 15.1	48.2 ± 11.8	—	0.031*
Índice de Velocidad Doppler	0.248 ± 0.092	0.206 ± 0.074	—	0.041*
Hipertensión arterial	52 (76.5)	15 (62.5)	1.893 (0.756-4.736)	0.172
Obesidad	50 (73.5)	14 (58.3)	1.956 (0.812-4.710)	0.138
Hipotiroidismo	16 (23.5)	2 (8.3)	3.429 (0.749-15.709)	0.111

*p<0.05. **DM:** Diabetes Mellitus; **OR:** Odds Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza; **AVA:** Área Valvular Aórtica. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o número (porcentaje).

Control metabólico

Los pacientes diabéticos presentaron niveles significativamente más elevados de glucemia en ayunas (131.3 ± 52.8 vs 96.4 ± 18.3 mg/dL, p<0.001) y hemoglobina glicosilada (7.24 ± 1.65 vs 6.12 ± 0.85%, p<0.001). El control metabólico adecuado (HbA1c <7%) se logró solo en el 31.5% de los pacientes diabéticos (29/92).

El perfil lipídico no presentó diferencias significativas entre los grupos: colesterol total (176.6 ± 55.8 vs 186.6 ± 49.3 mg/dL, p=0.348), LDL-C (104.5 ± 45.2 vs 110.8 ± 42.1 mg/dL, p=0.471), HDL-C (44.8 ± 12.9 vs 47.5 ± 13.8 mg/dL, p=0.286) y triglicéridos (156.4 ± 79.5 vs 151.0 ± 82.3 mg/dL, p=0.540).

La función renal, evaluada mediante TFG estimada por ecuación CKD-EPI, no difirió significativamente entre grupos (68.1 ± 26.3 vs 72.9 ± 24.8 mL/min/1.73m², p=0.154).

Parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos

Los parámetros ecocardiográficos se muestran en la **Tabla 3**, no se hallaron diferencias relevantes en las medidas de las cavidades cardíacas entre los grupos; la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue comparable en los dos grupos (58.23 ± 8.45% en diabéticos frente a 58.91 ± 7.82% en no diabéticos, p=0.983).

Sin embargo, se observaron diferencias significativas en parámetros de severidad valvular. El área valvular aórtica fue menor en diabéticos (0.76 ± 0.18 vs 0.82 ± 0.16 cm², p=0.008), sugiriendo mayor calcificación y restricción valvular. La velocidad máxima transvalvular fue mayor en diabéticos (4.58 ± 0.68 vs 4.32 ± 0.61 m/s, p=0.006). El gradiente medio fue significativamente mayor en diabéticos (52.3 ± 14.2 vs 46.8 ± 12.5 mmHg, p=0.004).

El hallazgo más relevante fue el Índice de Velocidad Doppler (VDI), que fue significativamente mayor en diabéticos (0.234 ± 0.089 vs 0.202 ± 0.076, p=0.012). Este índice se considera un marcador de disfunción miocárdica oculta, indicando que a pesar de mantener una FEVI preservada, los pacientes diabéticos presentaban una contractilidad miocárdica comprometida.

Análisis factorial ANOVA: Efectos sobre función ventricular

Se realizó análisis factorial ANOVA de tres vías para evaluar los efectos principales e interacciones de diabetes, obesidad y altitud sobre la FEVI. Los resultados se presentan en la **Tabla 4**. Efectos principales: Diabetes mostró un efecto principal no significativo sobre FEVI (F=1.234, p=0.268). Obesidad también mostró efecto principal no significativo (F=0.876, p=0.350). La altitud, considerada como factor de residencia en Quito (2.850 msnm), mostró efecto principal no significativo (F=0.654, p=0.419).

Tabla 6. Tratamiento Farmacológico

Medicamento	Diabéticos (n=92)	No Diabéticos (n=298)	p-valor
Metformina	70 (76.1)	—	—
Sulfonilureas	28 (30.4)	—	—
Inhibidores de SGLT2	22 (23.9)	—	—
Agonistas de GLP-1	8 (8.7)	—	—
IECA or BRA	63 (68.5)	161 (54.0)	0.021*
Beta-bloqueadores	66 (71.7)	195 (65.4)	0.289
Bloqueadores de canales de calcio	34 (37.0)	96 (32.2)	0.371
Diuréticos	48 (52.2)	142 (47.7)	0.456
Estatinas	76 (82.6)	213 (71.5)	0.043*
Ácido acetilsalicílico	58 (63.0)	174 (58.4)	0.443
Anticoagulantes orales	12 (13.0)	38 (12.8)	0.945

*p<0.05. **IECA:** Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; **BRA:** Bloqueador de Receptores de Angiotensina II; **SGLT2:** Inhibidor del Cotransportador Sodio-Glucosa Tipo 2; **GLP-1:** Agonista del Receptor del Péptido Similar al Glucagón Tipo 1. Los datos se expresan como número (porcentaje).

Interacciones

Se detectó una interacción relevante entre diabetes y obesidad en relación a FEVI (F=3.456, p=0.064), mostrando una tendencia hacia la significancia, se halló una interacción triple significativa entre diabetes, obesidad y altitud (F=4.775, p=0.029), indicando que el impacto conjunto de estos tres elementos en la función ventricular es sinérgico. La interacción observada indica que la relación entre diabetes, obesidad y función ventricular podría estar alterada por la altitud de residencia; debido al diseño transversal y la falta de mediciones longitudinales, estos hallazgos no permiten confirmar un efecto protector de la altitud.

El análisis desglosado por género mostró diferencias significativas en la manifestación clínica y hemodinámica de la estenosis aórtica en personas diabéticas; las mujeres con diabetes (n=68) mostraron una mayor tasa de complicaciones en relación con los hombres diabéticos (n=24) y con los dos grupos no diabéticos.

Las mujeres con diabetes mostraron una mayor incidencia de enfermedad renal crónica (OR=1.813, IC 95%: 1.008-3.258, p=0.046) y estenosis aórtica severa (OR=2.333, IC 95%: 1.128-4.821, p=0.022) en relación con los hombres con diabetes; asimismo, mostraron una prevalencia más alta de disfunción diastólica (82.4% frente a 62.5% en hombres diabéticos, χ^2=4.256, p=0.039).

Los parámetros ecocardiográficos de severidad fueron más pronunciados en mujeres diabéticas: área valvular aórtica menor (0.71 ± 0.19 vs 0.88 ± 0.14 cm², p=0.002), velocidad máxima mayor (4.72 ± 0.71 vs 4.28 ± 0.58 m/s, p=0.018), y gradiente medio mayor (54.8 ± 15.1 vs 48.2 ± 11.8 mmHg, p=0.031). El Índice de Velocidad Doppler también fue mayor en mujeres diabéticas (0.248 ± 0.092 vs 0.206 ± 0.074, p=0.041).

Tratamiento farmacológico

Los esquemas de tratamiento farmacológico se presentan en la **Tabla 6**. En el grupo diabético, el 89.1% recibía al menos un antidiabético oral, siendo la metformina el más utilizado (76.1%). Los inhibidores de SGLT2 se utilizaban en el 23.9% de los diabéticos, mientras que los agonistas de GLP-1 se utilizaban en el 8.7%.

Respecto a medicamentos cardiovasculares, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA) se utilizaban en el 68.5% de los diabéticos y 54.0% de los no diabéticos (p=0.021). Los betabloqueadores se utilizaban en el 71.7% de los diabéticos y 65.4% de los no diabéticos (p=0.289). Las estatinas se utilizaban en el 82.6% de los diabéticos y 71.5% de los no diabéticos (p=0.043).

Durante el período de estudio, ningún paciente incluido en la cohorte presentó registro de intervención valvular.

DISCUSIÓN

El presente estudio constituye uno de los primeros análisis detallados de la interacción entre diabetes mellitus tipo 2, estenosis aórtica severa y dimorfismo sexual en una población de altitud moderada. Los hallazgos principales revelan que la diabetes es una comorbilidad frecuente (23.6%) en pacientes con EAS y se asoció con un perfil clínico caracterizado por mayor frecuencia de hipertensión y obesidad, así como con diferencias en varios parámetros de severidad hemodinámica de la estenosis. [5 7 9]

La prevalencia de diabetes en nuestra cohorte (23.6%) es consistente con reportes internacionales que oscilan entre 15-35%. Sin embargo, nuestro hallazgo del predominio femenino en diabéticos (73.9%) es más pronunciado que lo reportado en series previas, sugiriendo que en nuestra población de altitud moderada existe una mayor susceptibilidad de las mujeres a desarrollar la combinación de diabetes y estenosis aórtica severa. [11 30]

Se ha registrado anteriormente la relación entre la diabetes y la gravedad de la estenosis aórtica, el descubrimiento de un área valvular aórtica menor en pacientes diabéticos (0.76 frente a 0.82 cm², p=0.008) indica una calcificación más severa. Este fenómeno se debe a varios

mecanismos: a. Los productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs) se acumulan en el tejido de las válvulas, favoreciendo la inflamación crónica; b. La hiperglucemia persistente incrementa el estrés oxidativo, que mantiene la cascada inflamatoria; c. La disfunción endotelial incrementa la permeabilidad valvular a lipoproteínas y fosfolípidos, favoreciendo la calcificación; y c; la estimulación de células mesenquimatosas y osteoblastos en el tejido valvular acelera la formación ósea ectópica.[5 9 11]

El hallazgo del Índice de Velocidad Doppler (VDI) elevado en diabéticos (0.234 vs 0.202, p=0.012) es particularmente relevante. Este índice se calcula como la relación entre la velocidad máxima transvalvular y la velocidad de salida del ventrículo izquierdo es un parámetro complementario para la valoración de la gravedad de la estenosis aórtica. Aunque los pacientes diabéticos presentaron un VDI relativamente mayor, este hallazgo coexistió con un área valvular aórtica menor y con mayores velocidades y gradientes transvalvulares, lo que sugiere un perfil hemodinámico diferencial más que una menor gravedad de la estenosis. [3 27 17]

Estudios previos han demostrado que, incluso en presencia de una fracción de eyección ventricular izquierda preservada, un strain longitudinal global (GLS) reducido se asocia con mayor deterioro funcional y peor pronóstico en pacientes con estenosis aórtica severa. Aunque el GLS no fue evaluado en nuestra cohorte debido a limitaciones técnicas, la presencia de diferencias en los parámetros hemodinámicos entre pacientes diabéticos y no diabéticos, particularmente en el Índice de Velocidad Doppler, podría reflejar una interacción diferencial entre la función ventricular y la carga valvular. [24 28 29]

El análisis factorial de ANOVA identificó una interacción triple significativa entre diabetes mellitus, obesidad y altitud sobre la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (F=4,775; p=0,029). Este hallazgo, de carácter exploratorio y potencialmente novedoso, sugiere que la relación entre diabetes, obesidad y función ventricular podría variar según el contexto de altitud. La exposición a altitudes moderadas induce adaptaciones cardiovasculares relacionadas con la menor disponibilidad de oxígeno, cambios en la respuesta neurohumoral, volumen sanguíneo y resistencia vascular, que pueden modificar las condiciones de carga ventricular. [11 16 26]

El dimorfismo sexual en la estenosis aórtica ha sido ampliamente registrado, en nuestra cohorte, las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 mostraron parámetros ecocardiográficos que indican una mayor severidad hemodinámica de la estenosis, con un área valvular aórtica más baja (0,71 ± 0,19 vs. 0,88 ± 0,14 cm^2; p=0,002), mayor velocidad máxima transvalvular (4,72 ± 0,71 vs. 4,28 ± 0,58 m/s; p=0,018) y un gradiente medio más alto (54,8 ± 15,1 vs. 48,2 ± 11,8 mmHg; p=0,031) en relación con los hombres diabéticos; estos resultados coinciden con investigaciones que han evidenciado variaciones asociadas al sexo en la calcificación de las válvulas y en la manifestación hemodinámica de la estenosis aórtica. [11 24 25]
Los mecanismos subyacentes al dimorfismo sexual en EAS incluyen: (1) diferencias en la geometría valvular y la estructura tisular entre sexos; (2) efectos del estrógeno sobre la inflamación y la calcificación valvular; (3) diferencias en la respuesta inmunológica a la inflamación crónica; y (4) diferencias en la prevalencia y severidad de comorbilidades como hipertensión y obesidad. En nuestro estudio, las mujeres diabéticas presentaban mayor prevalencia de hipertensión (76.5% vs 62.5% en hombres diabéticos, aunque no significativo) y obesidad (73.5% vs 58.3%), lo que podría contribuir a la mayor severidad valvular observada.[12 14]

La mayor prevalencia de enfermedad renal crónica en mujeres con diabetes (OR=1.813, p=0.046) es un resultado significativo, la ERC constituye un factor de riesgo independiente para la calcificación de la válvula aórtica, influenciado por cambios en el metabolismo de fosfato y calcio, incremento de FGF23 y procesos inflamatorios sistémicos; la asociación de diabetes, EAS y ERC en mujeres constituye una "tormenta perfecta" de riesgos que acelera el avance de la enfermedad valvular.[15 21]

El manejo metabólico inadecuado en nuestra cohorte (solamente 31.5% de diabéticos con HbA1c <7%) tiene relevancia clínica, este descubrimiento evidencia una discrepancia terapéutica considerable en la atención clínica ecuatoriana; la hiperglucemia crónica mantiene la calcificación valvular y la disfunción del miocardio, por lo que mejorar el control glucémico debería ser un objetivo fundamental en estos pacientes.[5 10]

Limitaciones

Este análisis presenta diversas limitaciones que deben tenerse en cuenta, primero, se trata de un estudio transversal, así que no se puede determinar causalidad; en segundo lugar, no se consideró Strain Longitudinal Global ni otras métricas avanzadas de función cardíaca. En tercer lugar, la muestra es bastante reducida (n=390) y se obtiene de un solo centro, lo que restringe la generalización, cuarto, no se analizaron biomarcadores de inflamación (PCR, IL-6) ni indicadores de calcificación (fosfatasa alcalina, esclerosis ósea). Quinto, la altitud se tomó en cuenta como un factor categórico (vivir en Quito) sin considerar el período de aclimatación a la altitud, sexto, no se llevó a cabo un seguimiento prospectivo para valorar eventos clínicos adversos.

Fortalezas

A pesar de esas limitaciones, el análisis cuenta con considerables fortalezas, se trata de uno de los primeros estudios exhaustivos sobre esta interacción en una población de altitud

intermedia. Incorpora un análisis ecocardiográfico exhaustivo que evalúa parámetros avanzados como el Índice de Velocidad Doppler.

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus tipo 2 es una comorbilidad común (23.6%) en individuos con estenosis aórtica severa en nuestra población de altitud moderada, mostrando un patrón clínico y hemodinámico característico; los pacientes con diabetes mellitus tienen una mayor severidad en la valvular aórtica, evidenciada en una menor área valvular, mayor velocidad máxima a través de la válvula y un mayor gradiente medio, lo que sugiere calcificación valvular acelerada.

A pesar de conservar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los pacientes diabéticos muestran disfunción miocárdica oculta, lo que se evidencia por un Índice de Velocidad Doppler elevado, con importantes implicaciones pronósticas; las mujeres exhiben mayor gravedad valvular, mayor incidencia de enfermedad renal crónica y mayor riesgo de estenosis crítica en comparación con sus contrapartes masculinas.

Se identificó una interacción triple significativa entre diabetes, obesidad y altitud sobre la función ventricular, sugiriendo que la altitud moderada genera adaptaciones cardiovasculares que modifican el efecto de estos factores.

El control metabólico en pacientes diabéticos con estenosis aórtica severa es subóptimo, con solo 31.5% logrando HbA1c <7%, reflejando una brecha terapéutica significativa.

INTERCAMBIO Y DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos primarios utilizados en este estudio, así como los códigos y demás materiales necesarios para la verificación de los resultados, serán conservados por los autores y estarán disponibles para la revista cuando sean solicitados, siempre que su entrega sea compatible con las consideraciones éticas, legales y de confidencialidad aplicables. Los datos del estudio no se encuentran disponibles públicamente debido a las características de la información recopilada y a las consideraciones de confidencialidad de los participantes; sin embargo, podrán ser solicitados al autor responsable del estudio y serán evaluados y proporcionados, cuando corresponda, de acuerdo con las restricciones éticas y legales vigentes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su sincero agradecimiento al Hospital de Especialidades de Quito, especialmente al Servicio de Cardiología, por el apoyo institucional y por facilitar el acceso a la base de datos utilizada para la realización del presente estudio. Asimismo, agradecen a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, a sus docentes y, de manera especial, a los tutores científicos y metodológicos, por el acompañamiento, orientación académica y asesoramiento brindados durante las diferentes etapas del desarrollo de esta investigación. Los autores reconocen que estas contribuciones y apoyos fueron fundamentales para la elaboración del presente trabajo de investigación.

AUTORIA Y CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores incluidos en el presente manuscrito cumplen con los criterios de autoría establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Cada autor realizó contribuciones sustanciales al desarrollo del estudio, participó en la revisión crítica del manuscrito, aprobó la versión final presentada y asume responsabilidad por la integridad y el contenido de la publicación.

Según la taxonomía CRediT (Taxonomía de Roles de Contribuidores), Verónica Cuasque Benalcázar estuvo involucrada en la conceptualización del estudio, la metodología, la investigación, la curación de datos, el análisis formal, la interpretación de los resultados y la redacción del manuscrito original. Ana Ortiz Burbano participó en la conceptualización, investigación, metodología, análisis e interpretación de los resultados y en la revisión crítica del manuscrito. Juan Pallo Acurio estuvo involucrado en la investigación, la curaduría y la administración de los datos, el análisis de la información y la revisión crítica del documento. Johanna Vinces Cobeña participó en la investigación, la organización de datos, el análisis de los resultados y la evaluación del manuscrito. Jaime Yerovi Rivera estuvo involucrado en la metodología, la investigación, la interpretación de los resultados y la evaluación crítica del manuscrito. Zuleica Larrea Flores participó en la investigación, análisis e interpretación de los resultados y en la revisión crítica del manuscrito.

La asesoría científica fue conducida por María Gabriela Rivadeneira y Stefany Baquero Contreras, quienes proporcionaron guía científica, apoyo durante el proceso de investigación y evaluación crítica del trabajo; la tutoría metodológica fue dirigida por María Belén Mena Ayala, quien ofreció orientación metodológica y apoyo en la planificación y ejecución del estudio.

Del mismo modo, Jonathan Melena Zapata, experto en Cardiología, actuó como revisor del manuscrito, contribuyendo con su conocimiento en la evaluación del contenido cardiológico; Alejandra García Romo, experta en Cardiología con experiencia en valvulopatías, llevó a

cabo una revisión específica del material vinculado a las enfermedades valvulares y aportó con sugerencias para reforzar el contenido científico del documento.

Los escritores expresan su gratitud por las aportaciones de los tutores y críticos mencionados; todos los autores han evaluado y dado su aprobación a la versión final del manuscrito y asumen la responsabilidad por todos los aspectos del trabajo, asegurando la precisión y la integridad de su contenido.

USO DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Durante la preparación del manuscrito se utilizó Monica IA como herramienta de apoyo para la corrección lingüística, organización y mejora de la redacción de determinados apartados del texto. La herramienta no fue utilizada para la obtención, procesamiento o análisis de los datos, ni para la generación o interpretación de los resultados y conclusiones. Todos los contenidos fueron revisados y validados por los autores, quienes asumen plena responsabilidad por la exactitud, integridad y originalidad del manuscrito.

REFERENCES

1.Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet. 2006;368(9541):1005-1011.

2.Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(6):565-571.

3.Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. Lancet. 2009;373(9667):956-966.

4.Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction. N Engl J Med. 2014;371(8):744-756.

5.Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, et al.

6. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circulation. 2006;113(17):2113-2119.

7.Kamalesh M, Ng C, El Masry H, Eckert G, Sawada S. Does diabetes accelerate progression of calcific aortic stenosis? Eur Heart J. 2009;30(13):1573-1579.

8. Capoulade R, Clavel MA, Dumesnil JG, Chan KL, Teo K, Tam JW, et al. Impact of metabolic syndrome on progression of aortic stenosis: influence of age and statin therapy. J Am Coll Cardiol. 2012;60(3):216-223.

9. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in aortic stenosis: the skeleton key. J Am Coll Cardiol. 2015;66(5):561-577.

10. Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. Circ Res. 2013;113(2):198-208.

11.Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process. Circulation. 2011;124(16):1783-1791.

12. Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Cueff C, Malouf J, Araoz PA, et al. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(1):40-47.

13.Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Sex differences in aortic valve calcification and hemodynamic severity of aortic stenosis. Circ Res. 2017;120(4):681-690.

14.O'Connor SA, Pibarot P, Mathieu P, Côté M, Couture C, Pagé S, et al. Sex differences in the extent of calcification of aortic valve stenosis. Heart. 2017;103:1180-1186.

15.Galli E, Lancellotti P. Sex differences in aortic stenosis: from pathophysiology to treatment. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2020;18(6):351-361.

16.Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. Circulation. 2007;115(9):1132-1146.

17.Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. J Am Coll Cardiol. 2012;60(19):1854-1863.

18.Dahl JS, Videbæk L, Poulsen MK, Rudbæk TR, Pellikka PA, Møller JE. Global strain in severe aortic stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5(5):613-620.

19.Kusunose K, Goodman A, Parikh R, Barr T, Agarwal S, Popovi□ ZB, et al. Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis during dobutamine stress echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(6):938-945.

20.Thellier N, Galli E, Donal E, Bernard A, Leclercq C, Mabo P, et al. Prognostic importance of left ventricular global longitudinal strain in patients with severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr. 2020;33(12):1454-1464.

21. Magne J, Cosyns B, Popescu BA, Carstensen HG, Dahl JS, Desai MY, et al.

22.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(1):84-92.

23.Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes and the risk of kidney disease in persons with aortic stenosis. Am J Cardiol. 2006;97(9):1276-1282.

24.Généreux P, Pibarot P, Redfors B, Mack MJ, Makkar RR, Jaber WA, et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. Eur Heart J. 2017;38(45):3351-3358.

25.Zajarias A, Pibarot P. Outcomes in women with aortic stenosis: differences between sexes and implications for treatment. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(1):105-107.

26. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2021;43(7):561-632.

27. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Circulation. 2021;143(5):e72-e227.

28. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(1):1-23.

29. Clavel MA, Berthelot-Richer M, Le Ven F, Capoulade R, Dahou A, Dumesnil JG, et al. Impact of classic and paradoxical low-flow on survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2015;65(7):645-653.

30. Lancellotti P, Magne J, Donal E, O'Connor K, Dulgheru R, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new echocardiographic classification. J Am Coll Cardiol. 2012;59(3):235-243.