



# UNIVERSIDAD DE MURCIA

## FACULTAD DE MEDICINA

Ecocardiografía Transesofágica Tridimensional en la  
Evaluación de la Estenosis Valvular Aórtica.

**D. Daniel R. Saura Espín**  
2014





UNIVERSIDAD DE MURCIA  
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Ecocardiografía transesofágica tridimensional  
en la evaluación de la estenosis valvular aórtica

Doctorando: Daniel R. Saura Espín

Doctorado: Ciencias Clínicas en Medicina

Directores: Dr. Gonzalo de la Morena Valenzuela

Profesor Dr. Mariano Valdés Chavarri

**Murcia, 2014**



BACHELIERUS:

*Clysterium donare,  
Postea seignare,  
Ensuita purgare.*

Le Malade imaginaire; Molière, 1673

## ***Agradecimientos y dedicatoria***

Escribir una tesis doctoral puede ser un infinito viaje en solitario, pero en mi caso no me ha faltado apoyo. Quisiera agradecer a todos mis compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca su colaboración y ayuda en este trabajo de investigación clínica, especialmente a los que han sido mis colegas de la Unidad de Imagen Cardíaca durante alguna parte de este tiempo: Pepi González-Carrillo, María J. Oliva, Loles Espinosa, Miguel García-Navarro, Luis Caballero, Federico Soria, Ángel López-Cuenca y César Caro. También estoy agradecido al personal de enfermería, y fundamentalmente a María López-Ruiz. Gracias a los Residentes de Cardiología por ser una ayuda y un estímulo constante. Estoy en deuda con el Prof. Dr. Joaquín García-Estañ como Coordinador del Programa de Doctorado en Ciencias Clínicas, por su atenta disposición para gestionar los trámites administrativos, y con el Prof. Arcadi García Alberola por su trabajo como Tutor Académico. El Dr. Gonzalo de la Morena Valenzuela comparte todos los méritos de las personas ya mencionadas, pero he de agradecerle de forma especial haberme facilitado avanzar en todo lo posible y haber sido un verdadero director de tesis con sus constantes orientación y crítica. Finalmente agradezco el apoyo y el cariño de mi mujer Ángela, de nuestras hijas Ángela y Julia, y de mis padres Alfonso y Ana.

Este trabajo se lo dedico a mi familia.



# Índices

## ***Índice de contenidos***

|   |    |
|---|----|
| Portada .....   | 1  |
| Agradecimientos y dedicatoria .....                     | 3  |
| Índices .....   | 5  |
| Índice de contenidos.....                               | 5  |
| Índice de Figuras .....                                 | 8  |
| Índice de Tablas .....                                  | 9  |
| Abreviaturas .....                                      | 11 |
| 1. Introducción.....                                    | 13 |
| 1.1 Aspectos históricos.....                            | 13 |
| 1.2 Tipos de estenosis valvular aórtica .....           | 14 |
| 1.3 Epidemiología .....                                 | 17 |
| 1.4 Diagnóstico clínico.....                            | 19 |
| 1.5 Valoración ecocardiográfica .....                   | 21 |
| 1.6 Ecocardiografía transesofágica tridimensional ..... | 29 |
| 1.7 Justificación del estudio.....                      | 31 |
| 2. Hipótesis .....                                      | 33 |
| 2.1. Hipótesis principal .....                          | 33 |
| 2.2. Hipótesis secundaria .....                         | 33 |
| 3. Objetivos .....                                      | 35 |
| 3.1. Objetivos principales.....                         | 35 |
| 3.2. Objetivos secundarios .....                        | 35 |
| 4. Métodos .....  | 37 |
| 4.1 Diseño del estudio .....                            | 37 |
| 4.2 Ámbito.....   | 37 |

|   |    |
|---|----|
| 4.3 Población de estudio .....  | 37 |
| 4.4 Aspectos éticos.....  | 38 |
| 4.5 Datos demográficos, antropométricos y clínicos.....   | 39 |
| 4.6 Ecocardiograma transtorácico.....   | 43 |
| Medidas del ventrículo izquierdo .....  | 43 |
| Tracto de salida del ventrículo izquierdo, válvula aórtica y raíz aórtica .....   | 45 |
| Otros datos obtenidos del ecocardiograma transtorácico .....  | 48 |
| 4.7 Ecocardiograma transesofágico tridimensional .....  | 49 |
| Medida directa del área valvular aórtica .....  | 50 |
| Medida directa del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo .....   | 52 |
| Cálculo del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo a partir de los dos ejes del corte elíptico transversal .....  | 54 |
| Cálculo del área valvular aórtica con la ecuación de continuidad.....   | 54 |
| Clasificación según el flujo y gradiente de los pacientes con estenosis aórtica severa .....  | 55 |
| 4.8 Seguimiento clínico .....   | 55 |
| 4.9 Análisis y proceso de datos.....  | 56 |
| Resultados .....  | 61 |
| 5.1 Factibilidad de la planimetría del área valvular aórtica y sus determinantes...64   |    |
| 5.2 Fiabilidad de la medida tridimensional respecto a la ecuación de continuidad66  |    |
| Planimetría directa del área valvular aórtica .....   | 66 |
| Medida tridimensional directa del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo para el cálculo del área valvular aórtica con la ecuación de continuidad.....                            | 70 |
| Cálculo del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo a partir de los dos ejes de su sección elíptica para el cálculo del área valvular aórtica con la ecuación de continuidad ..... | 76 |



---

|  |     |
|--|-----|
| 5.3 Concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica según los criterios de área planimetrada y gradiente medio ..... | 82  |
| 5.3 Concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica según los criterios de área planimetrada y gradiente medio ..... | 83  |
| 5.4 Características de los pacientes con estenosis aórtica severa y bajo gradiente paradójico .....  | 84  |
| 5.4 Características de los pacientes con estenosis aórtica severa y bajo gradiente paradójico .....  | 85  |
| 5.5 Consistencia de la clasificación pronóstica de la estenosis severa en función del flujo y gradiente valvular medio .....               | 95  |
| 5.6 Valor pronóstico de la planimetría valvular aórtica .....  | 114 |
| 6. Discusión.....  | 123 |
| 6.1 Factibilidad de la planimetría valvular aórtica .....  | 124 |
| 6.2 Fiabilidad de las medidas tridimensionales respecto a la ecuación de continuidad .....   | 127 |
| 6.3 Concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica según los criterios de área planimetrada y gradiente medio ..... | 133 |
| 6.4 Características de los pacientes con estenosis aórtica severa y bajo gradiente paradójico .....  | 135 |
| 6.5 Consistencia de la clasificación pronóstica de la estenosis aórtica severa en función del flujo y del gradiente valvular medio .....   | 136 |
| 6.6 Valor pronóstico de la planimetría valvular aórtica .....  | 138 |
| 6.7 Limitaciones.....  | 140 |
| 7. Conclusiones:.....  | 143 |
| 8. Bibliografía .....  | 145 |

**Índice de Figuras**

|                  |     |
|------------------|-----|
| Figura 1 .....   | 51  |
| Figura 2 .....   | 53  |
| Figura 3 .....   | 67  |
| Figura 4 .....   | 68  |
| Figura 5 .....   | 71  |
| Figura 6 .....   | 72  |
| Figura 7 .....   | 73  |
| Figura 8 .....   | 74  |
| Figura 9 .....   | 77  |
| Figura 10 .....  | 78  |
| Figura 11 .....  | 81  |
| Figura 12 .....  | 82  |
| Figura 13 .....  | 84  |
| Figura 14: ..... | 90  |
| Figura 15 .....  | 94  |
| Figura 16 .....  | 104 |
| Figura 17 .....  | 113 |
| Figura 18 .....  | 115 |
| Figura 19 .....  | 117 |
| Figura 20 .....  | 119 |
| Figura 21 .....  | 121 |

**Índice de Tablas**

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1: Características clínicas de la población incluida .....  | 61 |
| Tabla 2: Características ecocardiográficas de la población incluida .....   | 62 |
| Tabla 3: Predictores del fracaso de la planimetría valvular aórtica con el ecocardiograma transesofágico tridimensional .....   | 65 |
| Tabla 4: Concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica con ETT y planimetría ETE-3D .....   | 69 |
| Tabla 5: Concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica con ETT y planimetría del perímetro del TSVI en el ETE-3D .....  | 75 |
| Tabla 6: Concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica con ETT y cálculo del área del TSVI en el ETE-3D .....   | 80 |
| Tabla 7: Diferencias de las variables clínicas y hemodinámicas entre los grupos de gradientes alto y paradójicamente bajo .....   | 86 |
| Tabla 8: Diferencias de las variables ecocardiográficas entre los grupos de gradientes alto y paradójicamente bajo .....  | 87 |
| Tabla 9: Modelo de regresión logística para la predicción de la estenosis aórtica con gradiente paradójicamente bajo, con el número máximo de variables predictoras candidatas .....            | 89 |
| Tabla 10: Parámetros de la capacidad discriminativa de los diez mejores modelos considerados para la predicción de la estenosis aórtica severa con bajo gradiente paradójico .....              | 92 |
| Tabla 11: Modelo de regresión logística para la predicción de la estenosis aórtica severa con bajo gradiente paradójico elegido de entre los posibles por su menor valor de Cp de Mallows ..... | 93 |
| Tabla 12: Características clínicas de los pacientes con alto y bajo flujo según la valoración transtorácica .....   | 96 |
| Tabla 13: Características ecocardiográficas de los pacientes con alto y bajo flujo según la valoración transtorácica .....  | 97 |

---

|   |     |
|---|-----|
| Tabla 14: Características clínicas de los pacientes con alto y bajo flujo según la valoración anatómica transesofágica tridimensional del TSVI .....  | 99  |
| Tabla 15: Características ecocardiográficas de los pacientes con alto y bajo flujo según la valoración anatómica transesofágica tridimensional del TSVI .....   | 100 |
| Tabla 16: Acuerdo en la clasificación de la estenosis aórtica severa en función del flujo valorado por la técnica transtorácica y empleando la planimetría tridimensional transesofágica del TSVI .....   | 102 |
| Tabla 17: Características clínicas de los pacientes con estenosis aórtica severa en función de las cuatro categorías según flujo y gradiente establecidas con técnica transtorácica .....   | 105 |
| Tabla 18: Características ecocardiográficas de los pacientes con estenosis aórtica severa en función de las cuatro categorías según flujo y gradiente establecidas con técnica transtorácica .....  | 106 |
| Tabla 19: Características clínicas de los pacientes con estenosis aórtica severa en función de las cuatro categorías según flujo y gradiente establecidas con la valoración anatómica ETE-3D .....  | 109 |
| Tabla 20: Características ecocardiográficas de los pacientes con estenosis aórtica severa en función de las cuatro categorías según flujo y gradiente establecidas con la valoración anatómica ETE-3D .....   | 110 |
| Tabla 21: Distribución de los acuerdos en la categorización de la estenosis aórtica en función del flujo y del gradiente con la técnicas transtorácica habitual y con el empleo de la información anatómica del ecocardiograma transesofágico tridimensional..... | 112 |
| Tabla 22: Impacto del tipo de tratamiento ajustado por riesgo operatorio en la mortalidad observada en los pacientes del estudio.....   | 118 |
| Tabla 23: Estimación de las razones de riesgo de muerte en la población del estudio con regresión de Cox simple y multivariable .....   | 122 |
| Tabla 24: Estudios sobre factibilidad de la planimetría del área valvular en la estenosis aórtica mediante ETE-3D en tiempo real .....  | 125 |

## Abreviaturas

**AUST:** Área de la sección transversa de la unión sinotubular.

**AVA:** Área valvular aórtica.

**AVA ETT:** Área efectiva valvular aórtica obtenida con ecocardiograma transtorácico.

**ATSVI:** Área de la sección transversa del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

**CCI:** Coeficiente de correlación intraclase.

**DE:** Desviación estándar.

**DTDVI:** Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.

**FC:** Frecuencia cardiaca.

**ETE-3D:** Ecocardiograma transesofágico tridimensional en tiempo real.

**ETT:** Ecocardiograma transtorácico.

**FB/GA:** Flujo bajo y gradiente alto.

**FB/GB:** Flujo bajo y gradiente bajo.

**FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**FN/GA:** Flujo normal y gradiente alto.

**FN/GB:** Flujo normal y gradiente bajo.

**GPR:** Grosor parietal relativo del ventrículo izquierdo.

**GSM:** Gradiente sistólico medio.

**GSP:** Gradiente sistólico pico.

**IC:** Intervalo de confianza.

**IPE:** Índice de pérdida de energía.

**IVS:** Índice de volumen sistólico.

**IVT:** Integral velocidad-tiempo.

**PAD:** Presión arterial diastólica.

**PAS:** Presión arterial sistólica.

**PPVI:** Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo.

**PSAP:** Presión sistólica de la arteria pulmonar.

**ORE:** Orificio regurgitante efectivo.

**RIC:** Rango intercuartílico.

**ROC:** *Receiver operating characteristic* (característica operativa del receptor).

**SC:** Área de superficie corporal.

**SIV:** Grosor del septo interventricular.

**TAVI:** *Transcatheter aortic valve implantation* (implante transcatóter de válvula aórtica).

**TSVI:** Tracto de salida del ventrículo izquierdo.

**UST:** Unión sinotubular aórtica.

**VA:** Válvula aórtica.

**VAI:** Volumen auricular izquierdo.

**VTDVI:** Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

**VTSVI:** Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

**Z:** Impedancia ventrículo-arterial.

# 1. Introducción

## 1.1 Aspectos históricos

Habitualmente se adscribe la primera descripción clínica de la estenosis aórtica en la Era Moderna a Lazare Rivière (1589-1655), profesor de la Facultad de Medicina de Montpellier (Francia)<sup>1</sup>. No obstante, la atribución de un cuadro de insuficiencia cardíaca debida a la limitación valvular a la eyección del ventrículo izquierdo no apareció realmente hasta la edición póstuma de *Observationum Medicarum* en 1659, a cargo Simeon Jacoz, discípulo de Rivière<sup>2</sup>. Esta edición amplía la serie de observaciones propias de Rivière con las proporcionadas al afamado académico por otros médicos. Estas anotaciones clínicas fueron recuperadas y editadas por Jacoz en la colección de casos clínicos de los médicos que contribuyeron a la escuela de Montpellier<sup>3</sup>. En cualquier caso, la enfermedad cardiovascular degenerativa ha estado presente en la historia humana desde las primeras civilizaciones<sup>4</sup>, y el pronóstico de la estenosis aórtica hemodinámicamente significativa no cambió hasta que a lo largo de todo siglo pasado se desarrolló el marco conceptual y técnico que permitió plantear el tratamiento quirúrgico de la estenosis aórtica, que fue llevado a cabo primero bajo hipotermia mediante comisurotomía directa<sup>5</sup> y posteriormente con reemplazo con prótesis valvular gracias al desarrollo de los sistemas de circulación extracorpórea<sup>6</sup>. El reemplazo quirúrgico valvular aórtico con prótesis ha sido el tratamiento de elección en la estenosis valvular aórtica severa sintomática desde entonces<sup>7, 8</sup>, con una escasa variación del pronóstico durante treinta años<sup>9</sup>. En los últimos años hemos asistido al desarrollo de una técnica alternativa para el implante de prótesis valvulares mediante catéter<sup>10-12</sup>, que, conocida por su acrónimo inglés TAVI (*transcatheter aortic valve implantation*), se ha convertido en una alternativa al tratamiento de la

estenosis aórtica en pacientes seleccionados, y que se encuentra en su fase de difusión clínica<sup>7, 13</sup>.

### **1.2 Tipos de estenosis valvular aórtica**

La válvula aórtica está compuesta normalmente por tres valvas que se insertan en la unión ventrículo-arterial siguiendo una línea de morfología semilunar. El punto de coaptación de los tres vértices de las valvas se encuentra distal en la raíz aórtica respecto al cuerpo valvular. Las líneas de coaptación describen un recorrido en forma de arco con nadir próximo al tracto de salida del ventrículo izquierdo. Las valvas contactan pues en diástole en la raíz aórtica siguiendo una línea de coaptación de geometría compleja. En sístole, cada valva se proyecta hacia su correspondiente seno de Valsalva, gracias en parte a la morfología semilunar de su inserción<sup>14</sup>. La disposición simétrica de las valvas permite que se forme un orificio central en sístole que mide 3-4 cm<sup>2</sup> en condiciones normales. La estenosis valvular aórtica, congénita o adquirida se debe generalmente a la pérdida de movilidad de los velos y a la fusión de los bordes de las valvas. La fusión de las valvas comienza en los vértices de las comisuras y progresa hacia el centro de la válvula conforme progresa la severidad de la estenosis. El orificio efectivo queda por tanto disminuido y la morfología del mismo es variable, pero en todos los casos el punto más estrecho es el que queda entre los bordes libres de las valvas, y constituye el orificio valvular aórtico propiamente dicho<sup>15</sup>.

En adultos, la causa más frecuente de estenosis aórtica es la calcificación de las cúspides de la válvula. Este proceso habitualmente empieza con esclerosis valvular aórtica que no produce limitación al flujo, pero en un proceso evolutivo que puede llevar décadas, las cúspides pierden movilidad y se fusionan parcialmente,



llegando a producirse obstrucción al flujo. Una vez que la historia natural de la degeneración valvular aórtica ha progresado de esclerosis valvular a estenosis, se estima que la tasa de reducción del orificio valvular se encuentra en torno a 0,1 cm<sup>2</sup>/año, y esta tasa es mayor en los pacientes octogenarios<sup>16</sup>. En un tiempo se atribuyó el origen de la degeneración calcificada de la válvula aórtica exclusivamente a una respuesta al estrés mecánico debido al flujo de eyección ventricular. Ahora se acepta que las fuerzas mecánicas de la circulación promueven cambios tisulares, y que se dan procesos inflamatorios íntimamente relacionados con la aterosclerosis vascular que contribuyen a la progresión de la estenosis valvular por fibrosis y calcificación progresivas. La infiltración tisular por células del sistema monocito/macrófago y la activación de células T y de células del intersticio valvular, junto con el acúmulo de lípidos oxidados parecen elementos aceptados como clave en el proceso de formación de células espumosas. Al igual que en la aterosclerosis vascular, entre los lípidos implicados en el proceso de degeneración valvular aórtica fibrocalcificada se incluyen las lipoproteínas de baja densidad y la lipoproteína (a). Estos lípidos pueden potenciar la actividad inflamatoria e inducir mineralización de la lesión. En el proceso de degeneración valvular aórtica también participan otros sistemas como el factor de crecimiento transformante  $\beta$ , el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el factor nuclear  $\kappa B$ , entre otros. La estenosis valvular aórtica degenerativa y la aterosclerosis vascular comparten pues mecanismos y factores de riesgo clínicos como la diabetes, la hipertensión arterial, ciertas dislipidemias, la insuficiencia renal crónica y el tabaquismo<sup>17-19</sup>. Un estudio de base poblacional ha demostrado que la edad, el perímetro abdominal, la hipertensión arterial y el tabaquismo se relacionan con la

incidencia de la estenosis aórtica<sup>20</sup>, y los datos de la literatura están en concordancia con este modelo etiopatogénico<sup>21, 22</sup>.

Una causa menos frecuente de estenosis aórtica en el paciente adulto es la degeneración de una válvula aórtica bicúspide, una condición congénita que está presente en el 0,5-2% de la población general, con predominancia en los varones con una razón 3:1. En ella, la válvula aórtica consta de dos valvas, generalmente asimétricas, en las que una de las cúspides suele presentar un rafe fibroso por fusión de dos de las cúspides, que se produce precozmente en el desarrollo embrionario. Los patrones morfológicos son variables en función de las cúspides fusionadas. La válvula aórtica bicúspide es la cardiopatía congénita más prevalente, y comúnmente se asocia a otros defectos cardíacos, que están presentes hasta en el 50% de los pacientes adultos con válvula aórtica bicúspide, de los que el más frecuente es la aortopatía<sup>23</sup>. Los síntomas aparecen típicamente en la edad adulta y se relacionan con el tipo de complicación desarrollada (estenosis y/o regurgitación aórtica crónicas, endocarditis o complicaciones aórticas). La estenosis aórtica sobre válvula bicúspide en el adulto se produce por un proceso activo de degeneración calcificada, similar al que tiene lugar en la válvula trivalva. No obstante esta degeneración es precoz respecto a la válvula aórtica tricúspide, y se asocia a mayor tasa de eventos cardiovasculares. En los pacientes con válvula aórtica bicúspide, la cirugía de reemplazo valvular suele ser necesario al menos una década antes que en los pacientes con válvula trivalva. Pese a su baja prevalencia, hasta la mitad de las cirugías de reemplazo valvular aórtico se dan en pacientes con válvula aórtica bicúspide<sup>24-27</sup>.

Una tercera causa de estenosis aórtica es la afectación valvular por fiebre reumática, que es el resultado del daño valvular ocasionado por una respuesta inmune anormal ante una infección estreptocócica. La mejora en las condiciones de vida, nutrición y empleo de antibióticos han cambiado la epidemiología de la fiebre reumática aguda y de la afectación valvular reumática crónica, hasta el punto de haber cambiado la propia epidemiología de las valvulopatías en nuestro medio<sup>28, 29</sup>. La cardiopatía reumática se diagnostica con frecuencia en pacientes sin antecedente reconocido de fiebre reumática aguda. La afectación valvular más frecuente es la mitral, que muestra típicamente engrosamiento de los velos y fusión de las comisuras, con estenosis e insuficiencia frecuentemente combinadas. La válvula aórtica se afecta con menos frecuencia que la mitral, y suele presentar engrosamiento y retracción de los velos; la insuficiencia aórtica es más frecuente que la estenosis, con la que suele combinarse<sup>28, 29</sup>.

### **1.3 Epidemiología**

La epidemiología de las valvulopatías es compleja porque la etiología depende del tipo de población. En las comunidades en vías de desarrollo la fiebre reumática es una causa frecuente de enfermedad y muerte en jóvenes, debido a la fácil propagación de las infecciones estreptocócicas en zonas urbanas con escasas condiciones higiénicas y densamente pobladas. En las sociedades plenamente desarrolladas la incidencia de la fiebre reumática ha disminuido marcadamente, probablemente debido a las mejoras en las condiciones de vida, mayor uso de antibióticos, y probablemente por la difusión de cepas menos reumatógenas de estreptococos del grupo A<sup>28</sup>. Sin embargo, la reducción de la incidencia de la valvulopatía reumática no se ha visto acompañada de una disminución de la cirugía valvular, porque en las poblaciones con mayor esperanza de vida ha aumentado la

incidencia de valvulopatía degenerativa<sup>28, 30</sup>. En la encuesta sobre cardiopatías valvulares de la Sociedad Europea de Cardiología publicada en 2003, la forma más común de afectación valvular nativa fue la estenosis aórtica no reumática, y la estenosis valvular aórtica fue el motivo de la mayoría de las intervenciones quirúrgicas<sup>31</sup>. Un estudio estadounidense de base poblacional mostró un aumento progresivo de la prevalencia de valvulopatías degenerativas en los grupos de mayor edad, si bien la insuficiencia mitral fue más frecuente que la estenosis aórtica como forma de enfermedad valvular en esta muestra de personas no tomadas del ámbito clínico<sup>32</sup>. Otro estudio de base poblacional y enfocado en ancianos mostró una prevalencia de estenosis valvular aórtica clínicamente significativa del 5% entre la población de entre 75 y 86 años, que llegó a ser crítica en el 3%<sup>33</sup>. Un estudio epidemiológico noruego ha mostrado recientemente una tasa de incidencia en mayores de 50 años de 4,9%/año. En esta población la prevalencia de estenosis aórtica fue de 0,2% en la sexta década de la vida, de 1,3% en la séptima, 3,9% en la octava, y de 9,8 en los pacientes de entre 80 y 89 años de edad. Un hallazgo interesante de este estudio de base poblacional es que la tasa de progresión de la estenosis aórtica no es lineal, porque muestra un incremento acelerado de la severidad en los casos más avanzados<sup>34</sup>, en concordancia con datos previamente conocidos<sup>16</sup>.

La disminución del área valvular aórtica por debajo de  $1\text{cm}^2$  es un predictor independiente de mortalidad en los estudios de base poblacional, y el reemplazo valvular aórtico se asocia a una disminución de la mortalidad y de insuficiencia cardíaca<sup>35</sup>.

La estenosis valvular aórtica degenerativa es por tanto una enfermedad relacionada con la edad y su impacto en la morbilidad y mortalidad se magnifica en las poblaciones envejecidas. Se estima que un cuarto de los individuos mayores de 65 años y la mitad de los mayores de 80 años tienen esclerosis valvular aórtica<sup>33</sup>. La estenosis aórtica es moderada o severa en el 5% de las personas de 75 años, su prevalencia se multiplica entre 2 y 3 veces por cada década adicional de vida<sup>25</sup>, y es el motivo más frecuente de indicación de cirugía valvular en nuestro medio<sup>31, 36</sup>. Las estimaciones demográficas de la Unión Europea prevén un incremento progresivo de la población anciana en todo su territorio. En España, más de un tercio de la población tendría al menos 65 años en el año 2050. Eso supondría más de 15 millones de los habitantes de España y unos 148 millones de personas en toda la Unión Europea<sup>37</sup>, por lo que es previsible que el impacto sanitario de la estenosis valvular aórtica en las próximas décadas en nuestro medio sea notable. En ese escenario la evaluación diagnóstica y pronóstica de la estenosis aórtica sería clínica y socialmente relevante.

#### **1.4 Diagnóstico clínico**

La estenosis aórtica suele ser asintomática durante años. La aparición de síntomas ocurre habitualmente entre la sexta y octava décadas de la vida, y su presencia indica que la estenosis es de grado severo. Los síntomas clásicos de la estenosis aórtica severa son la angina, el síncope y la disnea, que aparecen típicamente con el ejercicio. La presencia de estos síntomas se emplea para guiar las actitudes terapéuticas<sup>7, 38</sup>. Otra manifestación clínica de la estenosis aórtica es el sangrado gastrointestinal secundario a malformaciones arteriovenosas, disfunción de las plaquetas y alteraciones de la coagulación, que se denomina síndrome de Heyde<sup>39</sup>. En los pacientes ancianos el diagnóstico se puede retrasar debido a la

actividad física limitada y a la atribución de los síntomas a otras causas. Estos pacientes tienen alto riesgo de complicaciones y se debe prestar atención a su extrema fatigabilidad. En ocasiones es recomendable desenmascarar los síntomas mediante pruebas de ejercicio para valorar la verdadera repercusión de la estenosis aórtica<sup>40</sup>.

La angina sin obstrucción coronaria en la estenosis aórtica se debe a un desequilibrio entre el aporte y demanda de perfusión miocárdica causado por la hipertrofia ventricular izquierda, aumento de la postcarga, aumento de la tensión parietal y baja presión de perfusión de las arterias coronarias con escasa reserva vasodilatadora. El síncope de esfuerzo es debido a la baja perfusión cerebral secundaria a la incapacidad de aumentar el gasto cardíaco por la limitación fija de la eyección del ventrículo izquierdo, concurrente con la vasodilatación periférica por el ejercicio. La disnea y la insuficiencia cardíaca es el resultado del fracaso del ventrículo izquierdo para vencer la obstrucción aórtica y evitar una alta presión capilar pulmonar<sup>41</sup>.

El fenómeno exploratorio más típico de la estenosis aórtica es un soplo protomesosistólico u holosistólico en la auscultación que fue descrito en la primera mitad del siglo XIX por pioneros como James Hope<sup>42</sup>. La intensidad del soplo suele ser máxima en el segundo espacio intercostal derecho, borde esternal izquierdo y ápex. Característicamente radia a las carótidas, especialmente la derecha. En la estenosis aórtica degenerativa fibrocalcificada, el soplo en los focos de la base tiene una mezcla de vibraciones de alta y baja frecuencia, lo que le confiere un timbre rudo. En el ápex cardíaco el soplo tiene un rango de frecuencias menos amplio y un tono más alto, lo que le confiere un carácter más piante. El efecto de esta distorsión

de los armónicos del soplo es conocido como fenómeno de Gallavardin. Otros hallazgos típicos de la estenosis aórtica severa son el pulso carotídeo de pequeña amplitud y retrasado (*pulsus parvus et tardus*), el impulso apical mantenido a la palpación, e intensidad disminuida del segundo ruido cardiaco por la reducida fuerza de cierre de la válvula aórtica, rígida por el engrosamiento y calcificación<sup>43</sup>.

En la exploración física, los hallazgos que predicen mejor la presencia de estenosis aórtica severa, de acuerdo con sus respectivas razones de verosimilitud positivas, son el retraso en la onda de pulso carotídeo, impulso apical mantenido, presencia de un soplo prolongado con su máxima intensidad meso-telesistólico, y segundo ruido cardiaco atenuado<sup>43, 44</sup>. Por otro lado, en presencia de un soplo sistólico, la ausencia de radiación carotídea del soplo es el signo auscultatorio que mejor descarta la presencia de estenosis aórtica severa<sup>44</sup>, seguido por un soplo de duración corta o con máxima intensidad precoz<sup>43</sup>. Algunos hallazgos exploratorios tradicionalmente ligados a la estenosis aórtica severa no han demostrado su utilidad para identificar de forma fidedigna la estenosis aórtica de grado severo, como la presión de pulso disminuida, el cuarto ruido cardiaco, el tercer ruido cardiaco, el desdoblamiento reverso de segundo ruido, el chasquido de eyección, y finalmente la intensidad del soplo sistólico<sup>43</sup>.

### **1.5 Valoración ecocardiográfica**

La anamnesis y exploración física tienen limitaciones para establecer de forma fidedigna la severidad de la estenosis aórtica, y la práctica clínica actual ha consagrado a la ecocardiografía como la técnica de elección para la evaluación de la severidad de la estenosis aórtica. El estudio hemodinámico invasivo ha sido el patrón de referencia durante años, pero hoy día no se considera justificada la

cateterización cardiaca de forma rutinaria para evaluar la gravedad de la estenosis aórtica<sup>45-47</sup>. La ecocardiografía bidimensional permite valorar cambios morfológicos de la válvula aórtica, como el engrosamiento, calcificación y excursión alterada de las cúspides valvulares. Con limitaciones, la técnica permite mostrar el orificio valvular anatómico. Asimismo es una técnica fundamental para valorar los efectos de la sobrecarga crónica de presión en el ventrículo izquierdo, como la hipertrofia ventricular y eventualmente la disfunción sistólica<sup>48</sup>.

Pero la técnica ecocardiográfica sobre la que principalmente descansa la cuantificación de la estenosis valvular aórtica es la interrogación Doppler del flujo transvalvular. De acuerdo con el principio de continuidad del flujo, el flujo de sangre que atraviesa el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) es el mismo que el que atraviesa la válvula aórtica. Por eso, conforme se estrecha el orificio valvular aórtico, la velocidad de la sangre que lo atraviesa aumenta; La ecocardiografía Doppler permite determinar la velocidad de la sangre, y estimar el gradiente de presión transvalvular mediante la ecuación de Bernouilli ( $\Delta P=4v^2$ )<sup>49</sup>. Además, conociendo el área de la sección transversa del tracto de salida del ventrículo izquierdo y la velocidad de la sangre en ese punto, así como la velocidad máxima del chorro de eyección (que corresponde a la velocidad de la sangre en el orificio valvular) se puede calcular el área valvular aórtica (AVA)<sup>49, 50</sup>.

No obstante, el cálculo del área valvular aórtica con el método de la ecuación de continuidad está sujeto a numerosas imprecisiones derivadas de las asunciones adoptadas con esta técnica. Una de ellas es considerar que el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierda empleado para calcular el área de su sección transversa se mide en el mismo punto que se mide la velocidad del flujo de eyección



con Doppler. Otra de las limitaciones es asumir que la máxima velocidad registrada en el espectro Doppler de onda continua corresponde al nivel valvular de la estenosis en pacientes en los que la obstrucción podría ser subvalvular y/o supravalvular, y especialmente en pacientes con obstrucciones en serie. Una tercera causa de error en la medida del área valvular aórtica con la ecuación de continuidad es la atribuible a la mala alineación del haz de ultrasonidos con la dirección del flujo de eyección aórtica<sup>51, 52</sup>. Dado que el chorro de eyección aórtica tiene una disposición particular en las tres dimensiones espaciales y que el cursor Doppler se ajusta sobre una imagen bidimensional, no se puede asegurar que se esté registrando la verdadera velocidad máxima. Por eso se exige registrar la velocidad de eyección aórtica desde todas las ventanas ecocardiográficas posibles, y se asume que la mayor corresponde a la alineación correcta del haz de ultrasonidos<sup>48, 49</sup>. Pero quizá la mayor fuente de error sea la derivada de la medida del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo a partir de la que se calcula el área de la sección transversa del tracto de salida, asumiendo que la geometría del mismo es perfectamente circular y magnificando las imprecisiones de la medida al elevar al cuadrado el valor de la medida obtenida en una región frecuentemente calcificada<sup>49, 53</sup>. Además, la forma del tracto de salida del ventrículo izquierdo no es la de un perfecto cilindro, sino que más bien se trata de un cono truncado con sección transversa elíptica<sup>54, 55</sup>. Si tras el cálculo del área valvular aórtica mediante la ecuación de continuidad el área efectiva está por debajo de  $1 \text{ cm}^2$ , se considera que la estenosis aórtica es de grado severo<sup>7, 38, 49</sup>. Otra posibilidad es relacionar el área valvular aórtica con la superficie corporal, caso en el que la severidad se establece por debajo de  $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ; Esta estrategia ofrece similares datos respecto

al pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica, aunque parece aumentar la proporción de pacientes diagnosticados como casos severos<sup>56</sup>.

El cálculo del área valvular aórtica tiene dificultades y limitaciones por lo que la medida Doppler del chorro de eyección aórtica aisladamente es una medida plenamente aceptada para la toma de decisiones clínicas<sup>7, 38, 49</sup>, aunque es una medida dependiente del flujo. La obtención de la velocidad máxima del chorro exige las precauciones ya referidas anteriormente al mencionar los problemas de la ecuación de continuidad. La estimación del gradiente máximo de presión entre el ventrículo izquierdo y la raíz de aorta mediante la ecuación de Bernouilli fue validada respecto a la medida hemodinámica invasiva con catéteres en los años ochenta del pasado siglo<sup>57, 58</sup> y se ha convertido en la medida habitual en la práctica clínica contemporánea<sup>59</sup>. Con los trazados Doppler se puede delinear la envolvente de las curvas, y de ahí obtener (mediante el programa informático disponible en el ecocardiógrafo o en la estación de trabajo) el gradiente transvalvular medio a partir de todos los gradientes instantáneos representados en la curva<sup>49</sup>. Las guías de práctica clínica sobre valvulopatías de las sociedades científicas establecen los puntos de corte de severidad de la estenosis aórtica en un área  $\leq 1\text{cm}^2$  ó  $\leq 0.6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ , en un gradiente sistólico medio  $\geq 40\text{ mmHg}$ , o una velocidad sistólica pico de eyección aórtica  $\geq 4\text{ m/s}$ <sup>7, 38</sup>. Sin embargo, estos puntos de corte han mostrado ser inconsistentes en la clasificación de los pacientes con estenosis aórtica como casos severos<sup>60, 61</sup>. En los pacientes con gradiente transvalvular aórtico medio de  $40\text{ mmHg}$  el área valvular predicha se encuentra realmente en torno a  $0,8\text{ cm}^2$ , en condiciones normales de flujo<sup>62</sup>, y las guías norteamericanas toleran explícitamente esta discrepancia entre las definiciones para potenciar el valor de la evaluación clínica del estado sintomático para decidir el reemplazo valvular<sup>7</sup>. Otra medida

Doppler independiente de las asunciones geométricas es la razón de velocidades entre el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la válvula aórtica, obviando el área de la sección transversa del tracto de salida de la ecuación de continuidad simplificada. Esta medida adimensional expresa el tamaño relativo del área valvular aórtica respecto al área de la sección del tracto de salida. En la razón de velocidades se puede emplear bien las velocidades pico, bien las integrales velocidad-tiempo, y se considera severa aquella estenosis con una razón de velocidades  $\leq 0,25$ , que indicaría que el área valvular aórtica es un 25% de la normal esperada en ese paciente<sup>49</sup>.

Se sabe bien que los pacientes con estenosis valvular aórtica severa y bajo gasto cardiaco pueden tener gradientes sistólicos medios muy por debajo de 40 mmHg pese a tener una verdadera estenosis aórtica anatómicamente severa, y pueden ser difíciles de distinguir de los pacientes con grados menores de estenosis aórtica y bajo gasto (entidad denominada pseudo-estenosis aórtica). La comunidad clínica ha asumido durante mucho tiempo que la estenosis aórtica severa con gradiente bajo por bajo flujo se explicaba por una lesión valvular que contribuía a una postcarga elevada, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y bajo volumen de eyección; La pseudo-estenosis se debería inicialmente a una disfunción sistólica con bajo volumen de eyección que sería incapaz de desplazar las cúspides aórticas, aparentando estenosis valvular aórtica<sup>63</sup>.

En 2007, Hachicha y colaboradores mostraron en un estudio retrospectivo de cohortes que hay un grupo de pacientes con estenosis valvular aórtica severa, fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal y flujo transaórtico bajo, que se explicaría por una poscarga aumentada, y que además mostraban un pronóstico

peor que el de los pacientes con estenosis aórtica con flujo normal<sup>64</sup>. Este grupo de pacientes fue descrito en este trabajo como estenosis aórtica con “bajo flujo paradójico”, y con este descriptor se suele encontrar en la literatura, junto con la denominación “bajo gradiente paradójico”. Posteriormente un análisis *post hoc* del ensayo clínico *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*, encontró que el grupo de pacientes con bajo gradiente paradójico tenía un pronóstico superponible al de los pacientes con estenosis valvular aórtica de grado moderado, con áreas entre 1 y 1,5 cm<sup>2</sup> y gradientes entre 25 y 40 mmHg<sup>65</sup>. El tema de la estenosis aórtica severa con bajo gradiente pese a función sistólica normal se ha convertido en estos años en una materia de debate, en ocasiones apasionadamente polarizado, que ha contribuido a reexaminar las evidencias sobre la gradación de la severidad y el pronóstico de los pacientes con estenosis valvular aórtica; Las recientes guías norteamericanas por primera vez han incluido un epígrafe para este asunto<sup>7</sup>.

La complejidad de las relaciones entre flujo y gradiente han llevado al grupo de Québec a proponer una clasificación de los pacientes con estenosis aórtica severa y función sistólica normal en función del gradiente medio (con punto de corte en 40 mmHg) y del índice de volumen sistólico (con punto de corte en 35 ml/m<sup>2</sup>). Como resultado la estenosis aórtica severa (índice de área <0.6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) se clasificaría en cuatro grupos: Flujo normal y gradiente Alto; Flujo normal y gradiente bajo; Flujo bajo y gradiente alto; Y por último flujo bajo con gradiente bajo<sup>62</sup>. Para caracterizar esta propuesta de clasificación, la aplicaron a la cohorte de un estudio previo<sup>62, 64</sup>, que fue validada desde el punto de vista pronóstico posteriormente en otras cohortes por otros autores<sup>66, 67</sup>.

En los pacientes con disfunción ventricular izquierda, distinguir la estenosis aórtica severa de la pseudo-estenosis aórtica constituye un reto clínico. Las guías tradicionalmente recomiendan practicar una prueba de estrés con dobutamina a dosis bajas. Esta estrategia diagnóstica se basa en la noción de que los pacientes sin una verdadera estenosis aórtica responderían al incremento del volumen sistólico con un incremento del área valvular con escaso incremento del gradiente transvalvular; Por el contrario los pacientes con un área aórtica fija responderían al incremento del flujo con un aumento del gradiente sin cambios significativos en el área aórtica<sup>63</sup>. Para intentar valorar la contribución a la postcarga de la estenosis valvular aórtica se han ideado medidas de la resistencia valvular, de la pérdida de trabajo sistólico y del acoplamiento ventrículo-arterial que han cobrado ímpetu con el controvertido tema de la estenosis aórtica con bajo gradiente paradójico, pero que tienen limitaciones prácticas y siguen siendo dependientes del flujo, por lo que las guías de práctica clínica no las recomiendan para su uso clínico habitual<sup>7, 38, 49</sup>. En suma, las vigentes guías de práctica clínica conjuntas de las sociedades científicas europea y norteamericana de ecocardiografía establecen tres tipos de medidas para al valoración de la severidad de la estenosis aórtica<sup>49</sup>:

1. Medidas apropiadas en todos los pacientes con estenosis aórtica.
  - a. Velocidad del chorro de estenosis aórtica.
  - b. Gradiente medio sistólico.
  - c. Área valvular aórtica según la ecuación de continuidad empleando las integrales velocidad-tiempo.

2. Medidas razonables en caso de precisar información adicional en pacientes seleccionados.
  - a. Área valvular aórtica según la ecuación de continuidad simplificada, empleando las velocidades máximas.
  - b. Planimetría anatómica del área valvular aórtica mediante ecocardiograma transtorácico, transesofágico o tridimensional.
3. Medidas experimentales no recomendadas para su uso clínico.
  - a. Porcentaje de pérdida de trabajo del ventrículo izquierdo.
  - b. Gradiente de presión recuperado.
  - c. Índice de pérdida de energía.
  - d. Impedancia válvulo-arterial.
  - e. Resistencia de la válvula aórtica.
  - f. Área valvular aórtica estimada a flujo normal.

Por tanto la valoración ecocardiográfica de la estenosis aórtica en la práctica clínica es compleja y se precisa una evaluación exhaustiva que incluya medidas hemodinámicas como la tensión arterial para cuantificar la obstrucción valvular, la postcarga vascular, la postcarga total, y la valoración y cuantificación de la geometría y función ventriculares izquierdas<sup>62</sup>. A todo esto es fundamental añadir la integración con el estado clínico y sintomático general de los pacientes y enmarcar la información en su complejo contexto dinámico y evolutivo<sup>7</sup>.

Como ya se ha mencionado, una estrategia de la valoración ecocardiográfica consiste en el análisis de la afectación estructural de la válvula aórtica y de la medida anatómica de la obstrucción valvular, mediante la planimetría valvular aórtica. Esta medida se ha empleado poco por las particulares limitaciones técnicas de la ecocardiografía transtorácica y transesofágica, y las guías la recomiendan para la ayuda de tomas de decisiones en casos seleccionados<sup>49</sup>. El avance tecnológico ha permitido el desarrollo de técnicas tridimensionales transesofágicas prometedoras.

### ***1.6 Ecocardiografía transesofágica tridimensional***

La ecocardiografía transesofágica con imagen tomográfica bidimensional se ha usado para la evaluación de la severidad de la estenosis aórtica. Se puede delimitar el orificio valvular aórtico en un eje corto de la válvula aórtica, ajustando la profundidad de la sonda para asegurar que se esté justo en el borde superior de las cúspides aórticas, donde está la mayor limitación del flujo. Ahí se puede planimetrar el orificio valvular aórtico. La ecocardiografía transesofágica bidimensional tiene mayor resolución espacial que la transtorácica, y la planimetría es factible en una mayor proporción de pacientes con la técnica transesofágica. No obstante las técnicas bidimensionales no aportan información del componente azimutal, y por tanto exigen la reconstrucción mental de la disposición espacial de las estructuras anatómicas. En los pacientes con estenosis valvular aórtica, la calcificación valvular y limitación del movimiento de las cúspides no suele ser simétrica, y el orificio valvular y la orientación del chorro de eyección no siempre tienen una orientación regular respecto al plano de la unión ventrículo-arterial. Por otro lado la raíz aórtica suele estar dilatada y desviada oblicuamente, lo que sumado a las amplias variaciones interpersonales de la posición relativa del esófago y la raíz aórtica hace

muy difícil asegurar que el plano del orificio valvular aórtico se encuentre alineado con el plano de imagen ecocardiográfica bidimensional<sup>68-71</sup>. La ecocardiografía transesofágica tridimensional permite escoger el plano apropiado sin sobreestimar el orificio valvular por mala orientación<sup>71</sup> o por el efecto del movimiento de traslación del plano valvular aórtico en el ciclo cardíaco<sup>72</sup>.

Los primeros desarrollos que permitían reconstrucciones tridimensionales de la imagen transesofágica adquirían imágenes secuencialmente a intervalos de 3-6°, abarcando el rango de 0-180° del estudio transesofágico multiplanar. Las imágenes se sincronizaban a partir de la monitorización conjunta electrocardiográfica y respiratoria. El estudio se almacenaba en un disco magneto-óptico y era procesado posteriormente para obtener reconstrucciones tridimensionales. Esta tecnología se aplicó desde sus inicios al estudio de la válvula aórtica<sup>71, 73</sup> y se validó respecto a la medida hemodinámica invasiva<sup>74</sup>. La miniaturización de los transductores y los avances en la potencia computacional de los sistemas de ecocardiografía han facilitado el desarrollo de transductores matriciales que permiten la representación en tiempo real de una imagen ecocardiográfica tridimensional<sup>75, 76</sup>. Con la ecocardiografía transesofágica tridimensional en tiempo real, la imagen obtenida consta de un conjunto de datos piramidal que puede ser analizado y reconstruido posteriormente con las herramientas informáticas adecuadas. Así es posible registrar los datos de toda la raíz aórtica y posteriormente recortar la imagen tridimensional con planos en cualquier orientación del espacio. También es posible reconstruir planos ecocardiográficos con la oblicuidad necesaria en cualquier eje, que permita la evaluación completa de la válvula aórtica, eligiendo un eje corto de la válvula aórtica y ajustando el plano para alinearlo con la orientación particular del orificio valvular aórtico. Esta técnica permite planimetrar directamente el orificio



valvular aórtico con la garantía de una buena alineación con el plano valvular y evitando las particulares limitaciones del cálculo Doppler indirecto. Esta técnica se ha empleado para la valoración de la válvula aórtica desde su introducción a la práctica clínica y ha sido descrita repetidamente en casos clínicos y ejemplos ilustrativos<sup>77, 78</sup>. La ecocardiografía transtorácica tridimensional en tiempo real emplea una sonda matricial que se introdujo antes en la práctica clínica que la técnica análoga transesofágica, y ha mostrado una buena correlación con otras técnicas en la evaluación de la severidad valvular aórtica como la ecocardiografía Doppler, la ecocardiografía transesofágica bidimensional y la valoración hemodinámica invasiva<sup>79-81</sup>. Tras la introducción de la ETE-3D en tiempo real se difundieron los primeros estudios de factibilidad de la planimetría valvular aórtica con la técnica<sup>72, 82</sup>.

Dado que la variación de la medida del TSVI contribuye de forma importante a la fiabilidad de la medida del AVA mediante la ecuación de continuidad<sup>53</sup> se ha empleado la medida tridimensional transtorácica del mismo como estrategia para obtener una medida fiable del AVA con la ecuación de continuidad<sup>83, 84</sup>. El TSVI estudiado con ETE-3D muestra una morfología excéntrica e irregular, con sección similar a una elipse<sup>54, 55</sup>, y se puede medir con facilidad en el ETE-3D. De forma paralela a nuestro estudio, otros grupos han valorado la utilidad del empleo de la información anatómica del ETE-3D en la aplicación de la ecuación de continuidad<sup>85, 86</sup>.

### **1.7 Justificación del estudio**

La ecocardiografía transesofágica tridimensional en tiempo real constituye un desarrollo tecnológico que se ha difundido muy rápidamente y se ha adoptado en la práctica clínica con el respaldo exclusivamente de pequeños estudios en población

seleccionada. La valoración de la estenosis aórtica mediante planimetría anatómica directa con técnica transesofágica tridimensional se ha convertido en un potencial motivo de solicitud de exploración ecocardiográfica, en la que se confía para tomar decisiones referentes a la gestión de los circuitos clínicos y el eventual tratamiento de algunos pacientes. La repercusión clínica del resultado de la valoración ecocardiográfica transesofágica tridimensional es de mayor impacto en pacientes con discrepancias en los otros criterios de severidad de la estenosis aórtica, en los que a la exploración transesofágica tridimensional se le otorga el papel de árbitro, no sólo en la medida directa del área valvular aórtica, sino también de la del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Sin embargo, no se cuenta con estudios que reflejen la factibilidad de la técnica en la población no seleccionada de la práctica clínica habitual, y los estudios de concordancia con los otros métodos diagnósticos son de poblaciones limitadas en tamaño o seleccionadas. La relación del área anatómica de la estenosis aórtica y la valoración del tracto de salida del ventrículo izquierdo con las diferentes presentaciones de la estenosis aórtica respecto al flujo y gradiente transvalvular no se ha caracterizado suficientemente. Por otro lado, el valor pronóstico del área valvular aórtica planimetrada directamente en el estudio transesofágico tridimensional no ha sido validado independientemente. Todas estas circunstancias nos impulsaron a plantear el presente estudio.

## **2. Hipótesis**

### ***2.1. Hipótesis principal***

La ecocardiografía transesofágica tridimensional en tiempo real es una técnica aplicable en los pacientes con estenosis aórtica para valoración fidedigna de su gravedad.

### ***2.2. Hipótesis secundaria***

El área valvular aórtica obtenida mediante planimetría en la ecocardiografía transesofágica tridimensional en tiempo real puede emplearse en la valoración del pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica, y se comporta de forma consistente con los otros datos empleados habitualmente en la práctica clínica para el establecimiento de la gravedad de la estenosis aórtica.



### **3. Objetivos**

#### **3.1. *Objetivos principales***

- 3.1.1. Determinar la factibilidad de la medida del área valvular aórtica anatómica mediante la ecocardiografía transesofágica tridimensional en tiempo real en pacientes con estenosis valvular aórtica moderada y severa. Determinar los predictores de la factibilidad.
- 3.1.2. Determinar la concordancia y las desviaciones sistemáticas de las técnicas tridimensionales para la cuantificación del área valvular aórtica respecto al método ecocardiográfico habitual si las hubiere.

#### **3.2. *Objetivos secundarios***

- 3.2.1. Describir la concordancia en los criterios de severidad de la estenosis aórtica entre el área anatómica medida mediante la planimetría en el ecocardiograma transesofágico tridimensional y los gradientes de presión transvalvular obtenidos por técnicas Doppler.
- 3.2.2. Describir las características demográficas, clínicas y ecocardiográficas de los pacientes con estenosis aórtica severa confirmada con planimetría en ecocardiograma transesofágico tridimensional, y que presenten gradiente sistólico transvalvular bajo pese a fracción de eyección preservada.
- 3.2.3. Describir la consistencia de la clasificación de la estenosis aórtica severa en función del flujo y el gradiente transvalvular, empleando la

información anatómica proporcionada por el ecocardiograma transesofágico tridimensional.

- 3.2.4. Explorar el valor pronóstico de los datos del ecocardiograma transesofágico tridimensional obtenidos en los pacientes con estenosis aórtica.

## **4. Métodos**

### ***4.1 Diseño del estudio***

Para los objetivos principales del estudio y los dos primeros objetivos secundarios se empleó un diseño transversal descriptivo. Para el tercero de los objetivos secundarios se realizó un estudio de cohortes con seguimiento prospectivo.

### ***4.2 Ámbito***

Estudio realizado en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España). La inclusión de pacientes se realizó entre el 3 de marzo de 2008 y el 14 de agosto de 2013. El estudio del seguimiento se cerró el 1 de octubre de 2013.

### ***4.3 Población de estudio***

Pacientes consecutivos con estenosis aórtica de cualquier etiología y de grado moderado a severo según un ecocardiograma transtorácico previo que fueran sometidos a un ecocardiograma transesofágico por cualquier motivo clínico.

- Criterios de inclusión

1. Pacientes con un ecocardiograma transtorácico en el que se hubiera calculado un área valvular aórtica efectiva por el método de continuidad  $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ ; o un área indexada por superficie corporal  $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ; o una razón de velocidades entre la válvula aórtica y el

tracto de salida del ventrículo izquierdo  $\leq 0,5$ ; o una velocidad pico transvalvular  $\geq 3$  m/s; o gradiente transvalvular medio  $\geq 20$  mmHg.

2. Realización de ecocardiograma transesofágico en el que hubiera conseguido alguna imagen del corazón o los grandes vasos, aunque fuera de mala calidad técnica.

• Criterios de exclusión

1. Edad menor de 18 años.
2. Rechazo del paciente a participar en el estudio.
3. Inclusión previa en el estudio.

#### **4.4 Aspectos éticos**

El estudio se desarrolló sin interferir ni modificar los cuidados clínicos de cada uno de los casos y cada una de las pruebas se realizó por petición por su médico responsable. El estudio por tanto tampoco implicó aumentar el número de revisiones clínicas ni el tipo o cantidad de exploraciones complementarias. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito para la realización de la prueba mediante un Documento de Consentimiento Informado. La obtención, archivo y uso de la información personal de los pacientes observó la legislación vigente en España (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal). El protocolo del estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca, que emitió un dictamen favorable.



#### **4.5 Datos demográficos, antropométricos y clínicos.**

El sexo y edad en años cumplidos de los pacientes en el momento de la ecocardiografía se consignó de acuerdo con los datos de filiación de la Historia Clínica. Para la expresión de estadísticos descriptivos relativos a la edad de los pacientes se aplicó la corrección consistente en sumar 0,5 años a la edad en años cumplidos. Los pacientes fueron tallados y medidos en el laboratorio de ecocardiografía previamente a la ecocardiografía. El cálculo de la superficie corporal (SC) se llevó a cabo mediante la fórmula de Mosteller<sup>87</sup>.

La medida de la frecuencia cardiaca durante la ecocardiografía tridimensional se obtuvo de la derivación de ritmo del ecocardiógrafo. El ritmo cardiaco se consignó como ritmo sinusal o fibrilación/*flutter* auricular de acuerdo con la derivación del ecocardiógrafo; en caso de duda se revisó el electrocardiograma de doce derivaciones de la Historia Clínica o se obtuvo uno.

La medida de la presión arterial durante la ecocardiografía transesofágica se llevó a cabo por el personal de enfermería, que consignó los valores de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en el reverso del consentimiento informado, que se empleó como tabla de constantes, en la que también se consignó el tipo y dosis fármacos sedantes empleados en el procedimiento, en su caso.

Se consideró que los pacientes tenían cardiopatía isquémica crónica en el caso de haber sufrido un infarto agudo de miocardio en algún momento o haber tenido un episodio de angina inestable con demostración de lesiones coronarias significativas en una coronariografía (reducción <70% de calibre de una arteria coronaria).

Como comorbilidades asociadas significativas se consideró la presencia de broncopatía, nefropatía, hepatopatía, enfermedad vascular cerebral o neoplasia concurrentes con la estenosis aórtica. Para la cuantificación del impacto de las enfermedades asociadas al riesgo global del paciente, principalmente en previsión de la necesidad del tratamiento quirúrgico habitual de sustitución valvular aórtica se empleó el modelo logístico de estimación del riesgo perioperatorio EuroScore<sup>88</sup> con su última calibración (EuroScore II)<sup>89</sup>. Las variables empleadas fueron:

1. Edad en años cumplidos.
2. Sexo.
3. Insuficiencia renal basada en el aclaramiento de creatinina calculada con la fórmula de Gockcroft-Gault<sup>90</sup>.
  - a. Aclaramiento normal (> 85 ml/min).
  - b. Aclaramiento moderadamente disminuido (50-85 ml/min).
  - c. Aclaramiento severamente disminuido (<50 ml/min).
  - d. En tratamiento de diálisis, independientemente del aclaramiento.
4. Afectación arterial extracardiaca definida como:
  - a. Claudicación.
  - b. Ateromatosis carotídea con estenosis >50%.
  - c. Amputación de miembros inferiores por arteriopatía.

d. Intervención previa o planeada sobre la aorta abdominal, arterias de extremidades o carótidas.

5. Importante dificultad de de movilidad por severa afectación neurológica o musculoesquelética.

6. Cirugía cardíaca previa.

7. Enfermedad pulmonar crónica definida como necesidad de tratamiento con esteroides o broncodilatadores.

8. Endocarditis activa (paciente con tratamiento antibiótico en el momento de la cirugía).

9. Estado preoperatorio crítico, definido como la presencia de muerte súbita resucitada, arritmia ventricular sostenida, necesidad de masaje cardíaco preoperatorio, ventilación mecánica preoperatorio, necesidad de inotropos o balón de contrapulsación aórtica preoperatorio, anuria u oliguria preoperatoria (aclaramiento de creatinina <10 ml/h).

10. Diabetes en tratamiento con insulina.

11. Clase funcional de la New York Heart Association.

12. Angina en reposo.

13. Función ventricular izquierda clasificada en cuatro categorías según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI):

a. FEVI >50%.

b. FEVI 31-50%.

c. FEVI 21-30%.

d. FEVI <21%.

14. Infarto de miocardio en los 90 días previos.

15. Hipertensión arterial pulmonar clasificada en tres categorías:

a. PSAP <31 mmHg.

b. PSAP 31-55 mmHg.

c. PSAP > 55 mmHg.

16. Prioridad de la intervención quirúrgica:

a. Electiva (ingreso rutinario para intervención).

b. Urgente (pacientes no ingresados específicamente para la intervención pero que necesitan la operación en el mismo ingreso por motivos clínicos y no pueden ser dados de alta sin una intervención definitiva).

c. Emergente (operación antes del inicio del siguiente día laborable).

d. De salvamento (pacientes con masaje cardiaco antes de llegar al quirófano; no incluye las maniobras de resucitación tras la inducción anestésica).

17. Complejidad de la intervención quirúrgica (Cirugía de revascularización coronaria; Reparación o reemplazo valvular; Reemplazo de

parte de la aorta; Reparación de un defecto estructural; Intervención para fibrilación auricular (*maze*); Resección de tumor cardíaco):

- a. Cirugía de revascularización coronaria aislada.
- b. Una sola intervención diferente a la revascularización coronaria.
- c. Dos procedimientos.
- d. Tres o más procedimientos.

#### 18. Cirugía de la aorta torácica.

El cálculo del riesgo estimado según el modelo EuroScore II se llevó a cabo con la herramienta informática en línea facilitada por sus autores<sup>91</sup>.

### **4.6 Ecocardiograma transtorácico**

El ecocardiograma transtorácico se realizó con el paciente en decúbito lateral izquierdo empleando un equipo de imagen por ultrasonidos iE33 (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts, Estados Unidos) equipado con una sonda sectorial S5-1 para la adquisición de todas las modalidades de imagen.

#### **Medidas del ventrículo izquierdo**

Para la medida de las dimensiones lineales del ventrículo izquierdo se empleó las imágenes bidimensionales del eje largo obtenidas desde una ventana paraesternal. Empleando la técnica de primer eco al primer eco se midió (al nivel del extremo de los velos mitrales en su máxima apertura) el espesor del septo interventricular (SIV), pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI) y los diámetros

telediastólico (DTDVI) y telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI)<sup>92</sup>. El grosor parietal relativo (GPR) del ventrículo izquierdo se calculó según la fórmula  $(2 \times PPVI) / DTDVI$ <sup>92</sup>.

El cálculo de los volúmenes telediastólico (VTDVI) y telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI) se obtuvo mediante el método de Simpson modificado con los planos apicales de cuatro y dos cámaras<sup>92</sup>. Para evitar en la medida de lo posible la presencia de datos ausentes, en el caso de no poder obtener los dos planos se admitió los valores obtenidos en un solo plano<sup>92</sup>. La FEVI se calculó de acuerdo con la fórmula  $FEVI = (VTDVI - VTSVI) / VTDVI$ <sup>92</sup>. Se consideró normal un valor de FEVI  $\geq 55\%$ <sup>92</sup>.

El estudio del flujo de llenado del ventrículo izquierdo se llevó a cabo en la vista apical de cuatro cámaras del corazón mediante el espectro de Doppler pulsado de las velocidades de flujo transmitral en diástole. Con la ayuda de la imagen del Doppler-Color se orientó el haz Doppler con la dirección del flujo y se situó un volumen de muestra de 1 a 4 mm al nivel del extremo de los velos de la mitral. El espectro Doppler se obtuvo con una velocidad de barrido de 50-75 mm/s, con el ajuste de filtros y ganancias para obtener la mejor definición de las ondas protodiastólica (onda E) y telediastólica (onda A) de llenado transmitral<sup>93</sup>. Se promedió los valores de tres ciclos. En fibrilación auricular se consignó sólo la velocidad pico de la onda E promediada en cinco ciclos.

La velocidad de la excursión del anillo mitral se midió con la técnica de Doppler pulsado ajustado para las magnitudes del tejido cardiaco (Doppler tisular pulsado). En una vista apical de cuatro cámaras del corazón se situó un volumen de muestra de 5-10 mm en la porción septal del anillo mitral y con una velocidad de

barrido de 50-75 mm/s se registró la velocidad del desplazamiento del anillo mitral en todo el ciclo cardíaco<sup>93</sup>. La velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal del anillo mitral del tejido cardíaco (onda E') se consignó como el valor promedio tres medidas (cinco en fibrilación auricular).

### **Tracto de salida del ventrículo izquierdo, válvula aórtica y raíz aórtica**

El diámetro TSVI se midió en una vista paraesternal del ventrículo izquierdo en eje largo, empleando el modo *zoom* con ajuste de las ganancias para la mejor definición de las interfases de los tejidos. La medida lineal se llevó a cabo de borde interno a borde interno en mesosístole, aproximadamente a 5-10 mm del plano valvular<sup>49</sup>. El área de la sección transversa del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ATSVI) se calculó asumiendo una geometría circular de la misma ( $ATSVI=\pi/(TSVI/4)^2$ ).

La medida de la velocidad a través de la válvula aórtica estenótica se llevó a cabo con el modo Doppler de onda continua. Se registró la velocidad del chorro de eyección aórtica desde múltiples ventanas ecocardiográficas, incluyendo la paraesternal derecha, subcostal y supraesternal. Se consignó la mayor velocidad obtenida desde cualquier posición. La señal espectral Doppler se registró con una velocidad de barrido de 50-100 mm/s, con filtros y ganancias ajustados para obtener la mayor relación señal/ruido y la mejor definición del contorno de la curva. Se trazó manualmente el borde externo de la curva de velocidad para obtener la integral velocidad-tiempo (IVT) y se marcó la velocidad máxima de la curva<sup>49</sup>. Siempre que fue posible se consignó la media de tres medidas en ritmo sinusal y cinco en fibrilación auricular, evitando los latidos post-extrasistólicos o los de ciclos de

duración extrema. La estimación de los gradientes de presión se obtuvo aplicando la fórmula simplificada de Bernoulli ( $\Delta P=4v^2$ ) con la ayuda de la función de cálculo implementada en el ecocardiógrafo. Se registró el valor promediado de tres o cinco latidos del gradiente sistólico pico (GSP) y gradiente sistólico medio (GSM). Se consideró gradiente transaórtico elevado el valor de GSM  $>40$  mmHg<sup>62</sup>.

La medida del flujo de eyección en el TSVI se llevó a cabo mediante la representación espectral del Doppler de onda pulsada medida a unos 5-10 mm de distancia en sentido apical del plano valvular, para obtener una curva de flujo laminar con la menor dispersión espectral posible. El trazado de la envolvente y valor máximo de velocidad se llevó a cabo de manera análoga a la del chorro de eyección aórtico, y la correspondiente IVT promediada fue registrada<sup>49</sup>.

El cálculo del área efectiva valvular aórtica en el ecocardiograma transtorácico (AVA ETT) se llevó a cabo con la ecuación de continuidad, basada en el principio de conservación de la masa: la cantidad de fluido que transita por el TSVI en la sístole es el mismo que lo hace por el orificio valvular. Dado que el volumen sistólico se puede calcular como el producto del área transversal y la IVT de un punto concreto, el AVA ETT se puede calcular con la fórmula  $AVA\ ETT = (ATSVI \times IVT_{TSVI}) / IVT_{VA}$ <sup>49</sup>. Un valor de área efectiva valvular aórtica no ajustado por debajo de  $1,0\text{ cm}^2$  fue tomado como el valor de corte para definir la estenosis valvular como severa<sup>35, 49</sup>, aun en presencia de gradientes bajos.

El índice de volumen sistólico (IVS) se calculó como el volumen sistólico del ventrículo izquierdo ( $VSVI = ATSVI \times IVT_{TSVI}$ ) dividido entre la superficie corporal<sup>62</sup>. Se considera normal un valor de IVS  $>35\text{ ml/m}^2$ .



Se midió el diámetro de la unión sinotubular aórtica (UST) en una vista paraesternal del eje largo empleando la técnica de borde interno a borde interno<sup>94, 95</sup> en telesístole. Para obtener una medida que considerara el fenómeno de recuperación de presiones se calculó el índice de pérdida de energía (IPE) de acuerdo con la expresión  $IPE = ((AVA \times AUST) / (AVA - AUST)) / SC^{49}$ , en la que AUST corresponde al área de la sección transversa de la unión sinotubular calculada a partir de su diámetro.

Como medida de la carga global sistólica que soportaba el ventrículo izquierdo se calculó la impedancia ventrículo-arterial (Z) de acuerdo con la fórmula  $Z = (GSM + PAS) / IVS^{49}$ .

La clasificación de la causa de la estenosis aórtica se llevó a cabo mediante la evaluación anatómica basada en el aspecto de la válvula aórtica en varios ejes y planos para identificar el número de cúspides, y la movilidad, grosor y calcificación de las mismas. Se empleó tanto la información del estudio transtorácico como del transesofágico para la caracterización. De esta manera, la estenosis valvular aórtica se clasificó como reumática, bicúspide o degenerativa calcificada<sup>49</sup>:

a) Estenosis aórtica reumática: Caracterizada por fusión comisural, con engrosamiento y calcificación más marcada en el borde libre de las cúspides. El orificio resultante suele ser triangular, y casi invariablemente se acompaña de afectación de la mitral.

b) Válvula aórtica bicúspide estenótica: Demostración de la fusión de dos cúspides aórticas, con un orificio sistólico elíptico con sólo dos comisuras. La presencia de un rafe calcificado fusionado en sístole y en

presencia de cúspides asimétricas fue considerada una característica de la válvula aórtica bicúspide estenótica.

c) Válvula aórtica tricúspide con degeneración calcificada: Identificación de tres cúspides con engrosamiento y calcificación más prominente en la porción central y basal de las cúspides, sin fusión comisural, lo que resulta en una morfología estrellada del orificio valvular.

El grado de regurgitación aórtica se valoró como leve, moderada o severa de acuerdo con el criterio de la anchura de la vena contracta (leve < 3mm, severo  $\geq 6$  mm). En caso de duda, se aplicó el criterio del área del chorro regurgitante y el tiempo de hemipresión<sup>95</sup>. Se contabilizó como presencia de insuficiencia aórtica aquellas de grado moderado y severo.

El grado de calcificación de la válvula aórtica se realizó siguiendo el método empleado por Rosenhek y colaboradores<sup>96</sup> recomendado por las sociedades científicas<sup>49, 95</sup>, que puntúa el grado de calcificación aórtica como: 1, sin calcificación; 2, puntos aislados de calcificación; 3, grandes zonas múltiples de calcificación; y 4, engrosamiento y calcificación extensa de todas las cúspides.

### **Otros datos obtenidos del ecocardiograma transtorácico**

El cálculo del volumen auricular izquierdo (VAI) se llevó a cabo mediante el método de Simpson modificado para un solo plano en una vista del corazón de cuatro cámaras en telesístole<sup>92</sup>.

El grado de regurgitación mitral se evaluó preferiblemente con el cálculo del orificio regurgitante efectivo (ORE) con el método de aceleración proximal como leve, moderada o severa (insuficiencia mitral leve si el ORE <20mm<sup>2</sup>, e insuficiencia

severa si el ORE  $\geq 40\text{mm}^2$ . En los casos dudosos o en los que el método de aceleración proximal no se consideró fiable se empleó el método de la *vena contracta* y área del chorro regurgitante<sup>95</sup>. Se contabilizó como presencia de insuficiencia mitral aquellas de grado moderado y severo.

#### **4.7 Ecocardiograma transesofágico tridimensional**

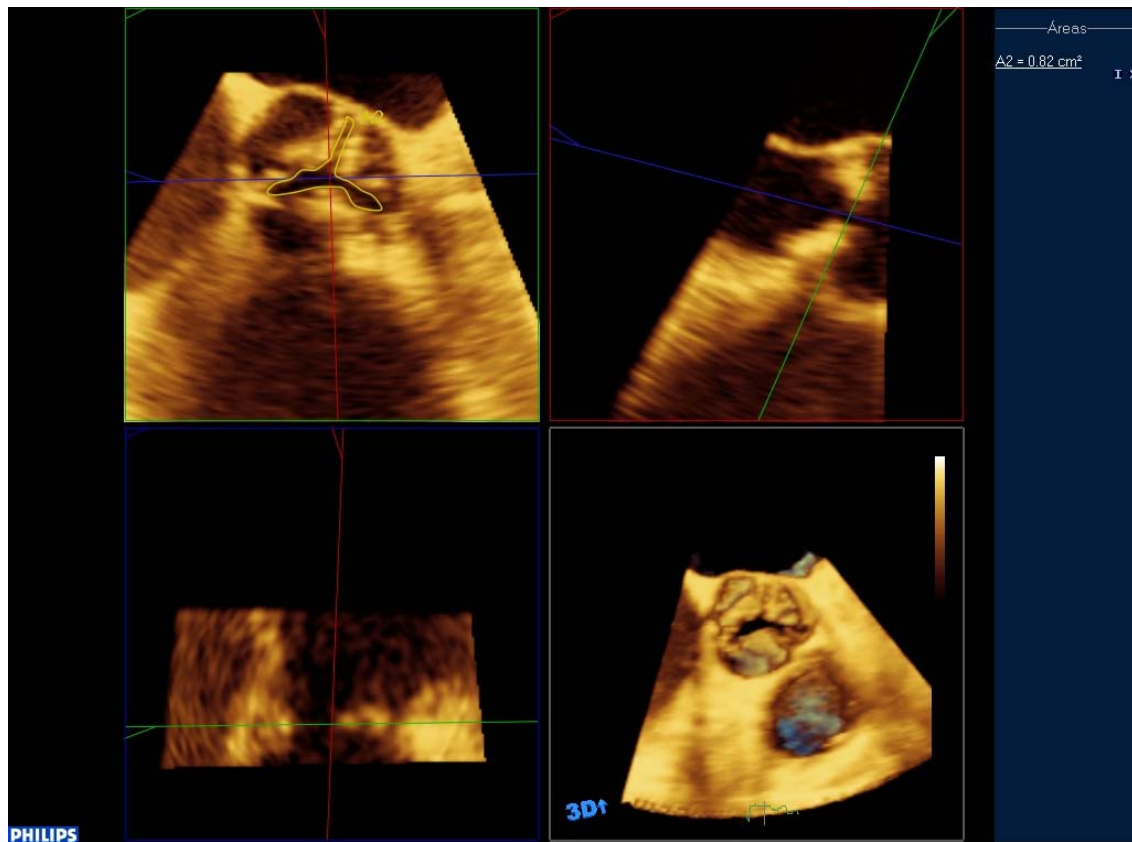
El ecocardiograma transesofágico se llevó a cabo en un plazo máximo de 7 días tras el estudio transtorácico (habitualmente el mismo día), y la fecha de realización fue registrada. El empleo de sedación intravenosa quedó a criterio del ecocardiografista, y se usó propofol (1mg/kg seguido de 0,5 mg/kg cada 2-5 minutos) o midazolam (2,5 a 5 mg). En cada caso particular el tipo de sedación se eligió y modificó siguiendo criterios clínicos. Durante todo el procedimiento se controló la frecuencia cardíaca, la presión arterial con medida no invasiva y la saturación de sangre capilar con pulsioxímetro.

El ETE-3D se llevó a cabo con el mismo modelo de ecógrafo que el estudio transtorácico, pero con una sonda matricial transesofágica (modelo X7-2t, Philips Medical Systems, Andover, MA, EE UU). Desde una ventana medioesofágica se obtuvo imágenes en eje corto de la válvula aórtica (plano rotado en torno a 30°-60°)<sup>97</sup>. Desde esa posición se obtuvo una imagen tridimensional en tiempo real (Live 3D<sup>®</sup>) de la válvula aórtica, consistente en un volumen piramidal (30° x 60° y 8-10 cm de profundidad) que contuviera el tracto de salida del ventrículo izquierdo y las cúspides de la válvula aórtica a lo largo del todo el ciclo cardiaco. Con el ajuste de la profundidad y de los ángulos de adquisición se consiguió obtener frecuencias de adquisición entre 23 y 28 Hz habitualmente y siempre por encima de 20 Hz. Se

registró tres ciclos diferentes en cada paciente (cinco en los pacientes con aleteo o fibrilación auricular).

### **Medida directa del área valvular aórtica**

Un ecocardiografista de la Unidad de Imagen Cardíaca de nuestra institución valoró el estudio tridimensional sin conocer los resultados del estudio transtorácico previo. El conjunto de datos fue procesado en la estación de trabajo Xcelera<sup>®</sup> empleando el módulo 3DQ<sup>®</sup> del programa informático Q-Lab<sup>®</sup> (todas las herramientas han sido registradas por Philips Medical Systems). El sistema de gestión de imágenes permite la reconstrucción de cualquier plano del volumen obtenido previamente. Se seleccionó el fotograma mesosistólico que mostrara la máxima apertura de las cúspides aórticas. Se situó dos planos alineados ambos con el tracto de salida del ventrículo izquierdo y con la raíz aórtica, pero ortogonales entre sí y con su recta de intersección pasando entre las cúspides aórticas. A continuación se dispuso un tercer plano inicialmente perpendicular a los dos anteriores que pasara por el borde libre de las cúspides aórticas. La orientación de este plano se modificó según fuera preciso para corregir cualesquiera oblicuidades o irregularidades para asegurar que el plano coincidiera con la región de mínima apertura en los márgenes de las cúspides. El plano de medida era finalmente seleccionado para ocupar la pantalla completa, y ampliado para optimizar la precisión de la medida, que era llevada a cabo mediante planimetría manual. La Figura 1 ilustra el proceso de reconstrucción y medida del área valvular aórtica mediante esta técnica.

**Figura 1: Ejemplo de planimetría del área valvular aórtica**

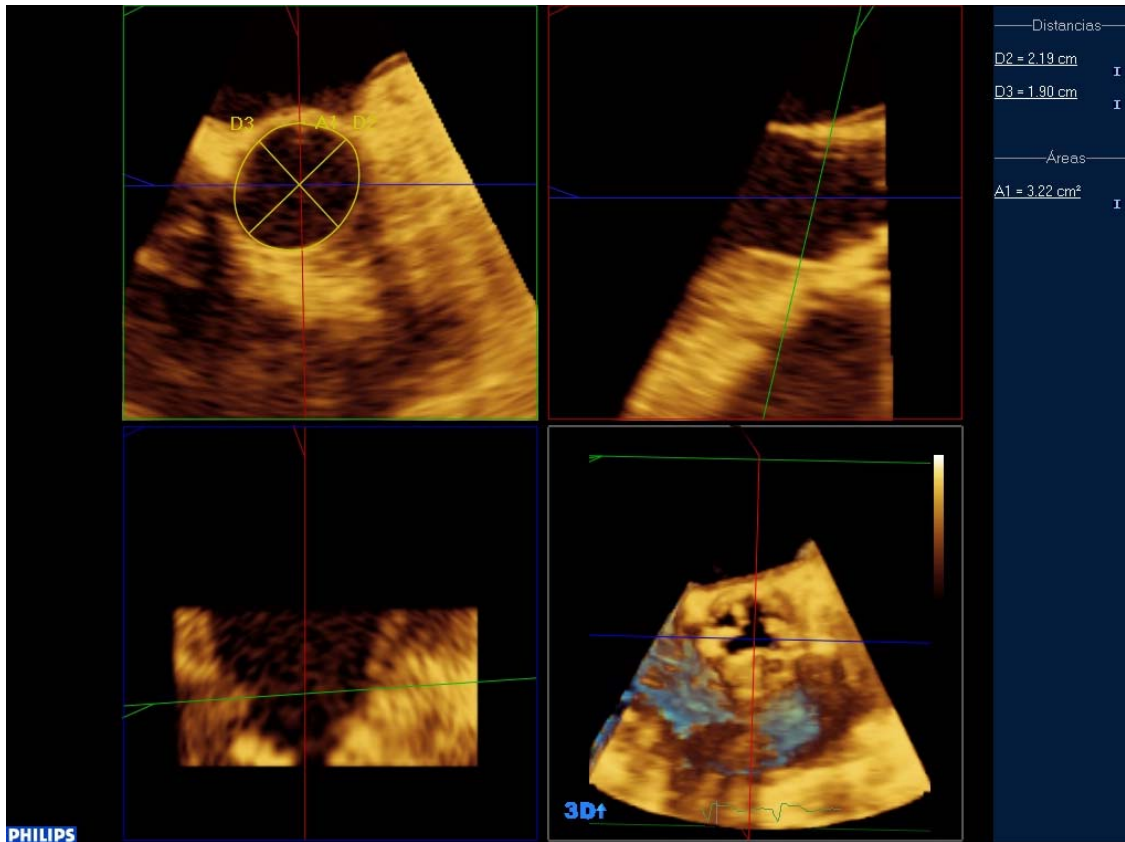
**Figura 1:** Reconstrucción multiplanar de un fotograma del ecocardiograma transesofágico tridimensional, empleando el módulo 3DQ<sup>®</sup> del programa informático Q-Lab<sup>®</sup>. En el cuadro inferior derecho se observa la visión tridimensional de la válvula aórtica desde su cara arterial, escogido en mesosístole con la máxima apertura valvular aórtica. Se traza dos planos (marcados por los marcos y líneas de color rojo y azul) alineados de forma longitudinal con el tracto de salida del ventrículo izquierdo, y perpendiculares entre sí (cuadros superior derecho e inferior izquierdo). Finalmente se sitúa un tercer plano perpendicular a los anteriores (verde) sobre el que se traza manualmente el área de apertura válvula aórtica, que en este caso ha obtenido un valor de 0,82 cm<sup>2</sup>.

La medida de la válvula aórtica se consideró factible si al menos el 80% del perímetro del orificio era trazable. El área valvular aórtica se midió independientemente en cada uno de los tres o cinco ciclos grabados y se promedió los resultados. Si en alguno de los ciclos la medida no era posible se aceptó como valor válido el promedio de las medidas disponibles. En nuestro laboratorio de ecocardiografía, la calidad de la fiabilidad de la medida del AVA ha sido comprobada en un subgrupo de 59 pacientes. El coeficiente de correlación intraclase (CCI) para los valores obtenidos en ETT fue 0,892 y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) se extendió entre 0,818 y 0,936. Para los valores de AVA planimetrados en ETE-3D el CCI fue 0,871 (IC 95% 0,780 a 0,925)<sup>82</sup>. El valor de corte para definir la estenosis aórtica como severa en función del área anatómica planimetrada fue de 1 cm<sup>2</sup>, de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas<sup>49</sup>.

### **Medida directa del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo**

La medida directa del TSVI se obtuvo del mismo conjunto de datos del ETE-3D y en el mismo fotograma mesosistólico que el AVA. Un plano perpendicular al eje del TSVI y de la raíz aórtica se dispuso entre 5 y 8 mm de los puntos de inserción de las cúspides aórticas. Su orientación se corrigió manualmente para obtener la máxima circularidad de forma visual. En ese plano ampliado y ocupando toda la pantalla de la estación de trabajo se trazó manualmente el perímetro del TSVI en un corte transversal obteniendo de esa forma un valor directamente medido del ATSVI. El valor final de la medida fue el promedio de las magnitudes obtenidas en 3 ciclos cardiacos diferente (5 ciclos en fibrilación auricular). La Figura 2 muestra un ejemplo de esta medida. La planimetría directa del ATSVI por medio del ETE-3D

**Figura 2: Ejemplo de las medidas del tracto de salida del ventrículo izquierdo obtenidas con ecocardiograma transesofágico tridimensional**



**Figura 2:** Reconstrucción multiplanar de un fotograma del ecocardiograma transesofágico tridimensional, empleando el módulo 3DQ<sup>®</sup> del programa informático Q-Lab<sup>®</sup>. En el cuadro inferior derecho se observa la visión tridimensional de la válvula aórtica en mesosístole desde su cara arterial. Se traza dos planos (marcados por los marcos y líneas de color rojo y azul) alineados de forma longitudinal con el tracto de salida del ventrículo izquierdo, y perpendiculares entre sí (cuadros superior derecho e inferior izquierdo). Finalmente se sitúa un tercer plano perpendicular a los anteriores (verde) situado a 5-8 mm del plano válvular aórtico en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, sobre el que se traza manualmente el área de la sección transversal del mismo (en este caso 3,22 cm<sup>2</sup>) y asimismo los dos ejes de la elipse con valores de 2,19 cm y 1,90 cm respectivamente, con los que se calcula un área transversal de 3,27 cm<sup>2</sup>.

siguiendo este método ha mostrado una buena fiabilidad en nuestro Laboratorio de Ecocardiografía, con un CCI de 0,858 (IC 95% 0,932 a 0,974) en un control interno de 72 casos (datos no publicados).

### **Cálculo del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo a partir de los dos ejes del corte elíptico transversal**

En la misma imagen de la reconstrucción multiplanar en la que se trazó manualmente el ATSVI se midió el eje mayor y menor de la figura de forma elíptica resultante. En la Figura 2 se muestra un ejemplo de la medida de los ejes. Según la fórmula para el área de una elipse se calculó el ATSVI multiplicando el producto de los dos semiejes por  $\pi$  ( $ATSVI = \pi \times [(D_1/2) \times (D_2/2)]$ ). El cálculo del ATSVI por medio del método derivado de dos ejes ha mostrado una buena fiabilidad en nuestro Laboratorio de Ecocardiografía, con un CCI de 0,824 (IC 95% 0,733 a 0,886) en un control interno de 72 casos (datos no publicados).

### **Cálculo del área valvular aórtica con la ecuación de continuidad**

Con el empleo de la información anatómica directa del TSVI obtenida en el ETE-3D (área transversal planimetrada del TSVI), el área calculada según los dos ejes de la superficie elipsoide planimetrada del TSVI y los datos de los flujos obtenidos en el ETT (espectros de Doppler pulsado y continuo del TSVI) se calculó el AVA efectiva según la ecuación de continuidad mediante la fórmula  $AVA = (ATSVI \times IVT_{TSVI}) / IVT_{VA}$ . Los ICC de estos métodos respecto al método Doppler completamente transtorácico en un conjunto de 72 casos de nuestra institución (control de fiabilidad no publicado) fue de 0,959 (IC 95% 0,934 a 0,973) para el caso del empleo del área del TSVI directamente planimetrada, y de 0,869 (IC 95% 0,798 a 0,916) en el caso de área del TSVI calculada a partir de dos diámetros de la reconstrucción tridimensional.



### ***Clasificación según el flujo y gradiente de los pacientes con estenosis aórtica severa***

Para valorar la influencia del flujo transvalvular en pacientes con estenosis aórtica severa y sin disfunción ventricular significativa, se definió cuatro grupos de pacientes con estenosis aórtica severa ( $AVA < 1\text{cm}^2$ ) y FEVI normal ( $\geq 55\%$ )<sup>66</sup>, en función de los valores de IVS y GSM obtenidos en el estudio transtorácico, de acuerdo con la clasificación inicialmente propuesta por Dumesnil y colaboradores<sup>62</sup>.

- Grupo 1: Flujo normal y gradiente alto (FN/GA). Pacientes en los que se satisfacía  $IVS > 35\text{ ml/m}^2$  y  $GSM > 40\text{ mmHg}$ .

- Grupo 2: Flujo normal y gradiente bajo (FN/GB). Pacientes con  $IVS > 35\text{ ml/m}^2$  y  $GSM \leq 40\text{ mmHg}$ .

- Grupo 3: Flujo bajo y gradiente alto (FB/GA). Pacientes en los que  $IVS \leq 35\text{ ml/m}^2$  y  $GSM > 40\text{ mmHg}$ .

- Grupo 4: Flujo bajo y gradiente bajo (FB/GB). Pacientes con  $IVS \leq 35\text{ ml/m}^2$  y  $GSM \leq 40\text{ mmHg}$ .

#### ***4.8 Seguimiento clínico***

Al final del estudio se recogió de forma retrospectiva la modalidad de terapia recibida por los pacientes (tratamiento médico, cirugía de sustitución valvular aórtica o implante de prótesis mediante catéter) y la fecha del procedimiento en su caso. El desenlace clínico final se codificó como “vivo” o “exitus” con su fecha correspondiente. La información se recuperó de la Historia Clínica Electrónica

mediante la consulta de la aplicación informática AgoraPlus (Servicio Murciano de Salud, Murcia, España). En el caso de que los pacientes no hubieran tenido ulterior contacto con el sistema sanitario público o la información relativa a su estatus vital y fechas relevantes no constara de forma explícita en la Historia Clínica Electrónica, se procedió a contactar telefónicamente con el paciente o sus allegados para obtener los datos precisos.

Para comparar la tasa de supervivencia de la cohorte del estudio con la de la población general de las mismas características demográficas, se construyó una cohorte ficticia de 200 personas, emparejadas por edad y sexo con 200 registros aleatorios de la cohorte de estudio. A cada registro de la cohorte ficticia se le imputó un tiempo de supervivencia en función de su edad y sexo, de acuerdo con los datos de las tablas de vida de las *Estadísticas básicas de mortalidad de la Región de Murcia en 2012*<sup>98</sup> publicadas por el Centro Regional de Estadística de Murcia.

#### **4.9 Análisis y proceso de datos**

La normalidad de la distribución de las variables fue valorada con el test de Kolmogorov-Smirnov (corrección de Lilliefors). Para su descripción las variables se expresaron como proporciones o porcentajes, media con desviación estándar (DE), o mediana con rango intercuartílico (RIC), según fuera apropiado<sup>99</sup>.

La comparación de dos variables cuantitativas continuas se llevó a cabo mediante la prueba  $t$  de Student para medias independientes. El supuesto de homogeneidad de varianzas se comprobó con la prueba de Levene. En el caso de que las variables no tuvieran una distribución normal se aplicó la prueba no paramétrica  $U$  de Mann-Whitney<sup>100, 101</sup>.

Para la comparación de más de dos medias se empleó el análisis de la varianza. El supuesto de normalidad se comprobó con la prueba de Shapiro-Wilk. Si la distribución de la variable no seguía el patrón normal, se empleó la prueba no paramétrica  $H$  Kruskal-Wallis. Para las comparaciones múltiples a posteriori se empleó la prueba de Tukey. Para el estudio de la tendencia de una variable en diferentes categorías ordenadas se aplicó la prueba no paramétrica de Jonckheere-Terpstra<sup>102, 103</sup>.

Para la comparación de la distribución de variables cualitativas se empleó la prueba  $\chi^2$  de Pearson (con la prueba exacta de Fisher en caso de no cumplirse sus criterios de aplicabilidad). Para la determinación de los intervalos de confianza de las proporciones y porcentajes se empleó el método de Wilson<sup>104</sup>. En caso de comparaciones múltiples se aplicó la corrección de Bonferroni al nivel de significación<sup>102</sup>.

Para calcular la magnitud de la asociación entre las variables dicotómicas y otras variables predictoras candidatas se aplicó un análisis de regresión logística simple. El valor  $p$  de significación de cada uno de los coeficientes se determinó mediante la prueba de máxima verosimilitud. Posteriormente se llevó a cabo un análisis de regresión logística múltiple con las variables que hubieran obtenido un valor de probabilidad  $\leq 0,1$  en el análisis simple, para proporcionar una medida de asociación ajustada. Las *odds ratio* se expresaron junto a su intervalo de confianza al 95%. La bondad del ajuste de los modelos se comprobó con la prueba de Hosmer-Lemeshow. Como medida de la capacidad de discriminación del modelo se empleó el valor del área bajo la curva *receiver operating characteristic* (ROC)<sup>105</sup>.

Para la elección de un modelo con máxima parsimonia se eligió el modelo que minimizara el valor del estadístico  $C_p$  de Mallows<sup>106</sup>.

El acuerdo entre variables cualitativas se probó con el índice *kappa* o el índice *kappa* ponderado según el número de categorías valoradas<sup>107, 108</sup>.

La concordancia entre variables cuantitativas continuas se valoró mediante el CCI con el modelo mixto de dos factores para valores medios<sup>109</sup> y con la herramienta gráfica de Bland y Altman<sup>110</sup>.

Se empleó la regresión de Bablok y Passing<sup>111</sup> para estimar el valor de las desviaciones constantes y sistemáticas entre las medidas del AVA obtenidas con ETT y ETE-3D.

El análisis de supervivencia se llevó a cabo con el método de Kaplan-Meier aplicado a los grupos de interés. La comparación entre curvas de supervivencia se realizó mediante la prueba *log rank*<sup>112, 113</sup>.

Para determinar los factores asociados de forma independiente a la mortalidad se empleó el método de regresión de riesgos proporcionales de Cox. En la selección del modelo final se empleó un sistema análogo al expuesto previamente para la regresión logística. Tras la selección del modelo final se examinó el cumplimiento de los supuestos de proporcionalidad y log-lineal<sup>112, 113</sup>.

En caso de variables con datos ausentes en alguno de sus registros se procedió al análisis con los registros con todos sus datos disponibles. Las estimaciones se consideraron estadísticamente significativas para el valor bilateral del riesgo *alfa* < 0.05. El procesado de los datos y los cálculos estadísticos se llevaron a cabo con el programa informático SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE

---

UU), las macros !AGREE, !KAPPA y !ROC<sup>114-116</sup> y el *script* AllSetsReg<sup>117</sup> para SPSS.



## Resultados

Satisficieron los criterios de entrada 307 pacientes en el periodo del estudio. En la Tabla 1 se muestran los estadísticos descriptivos de las características clínicas de población incluida. La caracterización ecocardiográfica de la población estudiada se detalla en la Tabla 2. No se registraron complicaciones de los procedimientos ecocardiográficos.

**Tabla 1: Características clínicas de la población incluida**

|                                       |                  |
|---------------------------------------|------------------|
| Edad (años)                           | 79,5 (73,5-83,5) |
| Sexo varón                            | 155 (50,5%)      |
| Peso (kg)                             | 73,4 ± 13,7      |
| Altura (cm)                           | 160,8 ± 8,7      |
| SC (m <sup>2</sup> )                  | 1,8 (1,6-1,9)    |
| FC (lpm)                              | 73,1 ± 14,7      |
| PAS (mm Hg)                           | 134,6 ± 22,9     |
| PAD (mm Hg)                           | 72,6 ± 13,9      |
| Empleo de sedación                    | 204 (66,4%)      |
| Comorbilidad                          | 146 (47,6%)      |
| Cardiopatía isquémica                 | 36 (11,7%)       |
| Fibrilación/ <i>flutter</i> auricular | 85 (27,7%)       |

**Tabla1:** Las magnitudes expresan el número de pacientes y el porcentaje respecto al total de la población, media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico, según corresponda. SC: Superficie corporal. FC: Frecuencia cardíaca. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica.

**Tabla 2: Características ecocardiográficas de la población incluida**

|  |                    |
|--|--------------------|
| SIV (mm)                               | 13,9 ± 2,5         |
| PPVI (mm)                              | 12,7 ± 2,1         |
| DTDVI (mm)                             | 45,5 ± 8,3         |
| DTSVI (mm)                             | 29,7 ± 9,5         |
| GPR                                    | 0,58 ± 0,16        |
| FEVI (%)                               | 61,9 (50,0-67,3)   |
| VAI (ml)                               | 79,2 ± 29,6        |
| E (cm/s)                               | 100,5 ± 39,4       |
| A (cm/s)                               | 107,1 ± 36,9       |
| E' (cm/s)                              | 4,0 ± 1,3          |
| E/E'                                   | 20,0 (16,4 – 32,3) |
| Diámetro TSVI ETT (cm)                 | 20,1 ± 2,2         |
| Área TSVI ETE-3D (cm <sup>2</sup> )    | 3,58 ± 0,98        |
| Válvula aórtica bicúspide              | 42 (13,7%)         |
| Válvula aórtica reumática              | 15 (4,9 %)         |
| Grado de calcificación aórtica         | 3 (2-4)            |
| Insuficiencia aórtica                  | 57 (18,6%)         |
| Insuficiencia mitral                   | 47 (15,3%)         |
| IVT TSVI (cm)                          | 21,1 ± 6,6         |
| IVT valvular aórtica (cm)              | 96,8 ± 25,9        |
| GSP (mm Hg)                            | 69,6 ± 26,0        |
| GSM (mm Hg)                            | 42,7 ± 16,9        |
| IVS (ml/m <sup>2</sup> )               | 37,6 ± 11,4        |
| Z (mm Hg/ml/m <sup>2</sup> )           | 5,0 (4,1-6,0)      |
| IPE (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) | 0,46 (0,35-0,55)   |
| AVA ETT (cm <sup>2</sup> )             | 0,71 ± 0,23        |
| AVA ETE-3D (cm <sup>2</sup> )          | 0,69 ± 0,24        |
| AVA técnica mixta (cm <sup>2</sup> )   | 0,80 ± 0,33        |



**Tabla 2:** Las magnitudes expresan el número de pacientes y el porcentaje respecto al total de la población, media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico, según corresponda. SIV: Grosor del septo interventricular. PPVI: Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo. DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VAI: Volumen auricular izquierdo. E: Velocidad máxima de la onda protodiastólica del flujo de llenado transmitral. A: Velocidad máxima de la onda telediastólica del flujo de llenado transmitral. E': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal del anillo mitral del tejido cardiaco. E/E': Razón de las velocidades protodiastólicas de llenado transmitral y de desplazamiento del anillo mitral. TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo. ETT: Ecocardiograma transtorácico. ETE-3D: Ecocardiograma transesofágico tridimensional. IVT: Integral velocidad-tiempo. GSP: Gradiente sistólico pico transvalvular aórtico. GSM: Gradiente sistólico medio transvalvular aórtico. IVS: Índice de volumen sistólico. Z: Impedancia ventrículo-arterial. IPE: Índice de pérdida de energía. AVA: Área valvular aórtica.

### **5.1 Factibilidad de la planimetría del área valvular aórtica y sus determinantes**

En 282 pacientes (91,9%) pudo obtenerse la medida planimetrada del área de apertura aórtica del conjunto de datos tridimensionales. Se exploró la relación de la impracticabilidad de la planimetría anatómica valvular aórtica con cada una de las variables candidatas. Mediante regresión logística simple, la asociación fue estadísticamente significativa con el grado de calcificación valvular, sexo varón y morfología bicúspide de la válvula aórtica. No hubo relación significativa con la fibrilación auricular, frecuencia cardiaca o con el empleo de sedación. En el estudio de regresión logística múltiple en el que se tuvo en cuenta las variables con asociación individual, se encontró que sólo el grado de calcificación se encontró asociado con un mayor riesgo de fracasar en la medida del área valvular aórtica, con una *odds ratio* de 14,74 por cada grado de calcificación. En la Tabla 3 se muestra de forma detallada los resultados de los análisis de regresión logística.

En la exploración de los factores de confusión se encontró que el sexo se mostró significativamente relacionado con el grado de calcificación ( $r=0,25$   $p<0,0001$ ), así como la morfología bicúspide aórtica y la calcificación valvular ( $r=0,13$   $p=0,0214$ ).

**Tabla 3: Predictores del fracaso de la planimetría valvular aórtica con el ecocardiograma transesofágico tridimensional**

| <b>Modelos de regresión simple</b>  |                   |                            |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|
| <b>Variable predictora</b>          | <b>P (Wilson)</b> | <b>Odds ratio (IC 95%)</b> |
| Calcificación valvular aórtica      | <0,001            | 16,97 (5,14-56,06)         |
| Sexo varón                          | 0,001             | 6,05 (2,03-18,08)          |
| Válvula aórtica bicúspide           | 0,008             | 3,43 (1,38-8,56)           |
| Estudio bajo sedación               | 0,556             | 1,31 (0,53-3,25)           |
| Fibrilación auricular               | 0,863             | 1,08 (0,47-2,45)           |
| Frecuencia cardiaca                 | 0,582             | 1,01 (0,98-1,04)           |
| <b>Modelo de regresión múltiple</b> |                   |                            |
| <b>Variable predictora</b>          | <b>P (Wilson)</b> | <b>Odds ratio (IC 95%)</b> |
| Calcificación valvular aórtica      | <0,001            | 14,74 (4,36-49,85)         |
| Sexo varón                          | 0,051             | 3,23 (0,99-10,51)          |
| Válvula aórtica bicúspide           | 0,055             | 2,88 (0,98-8,45)           |

**Tabla 3:** En la parte superior de la tabla se muestra el análisis de regresión logística univariable de los predictores candidatos. En la parte inferior se muestra los resultados del análisis multivariable. En este caso la prueba de Hosmer-Lemeshow arrojó un valor de significación  $p=0,675$ .

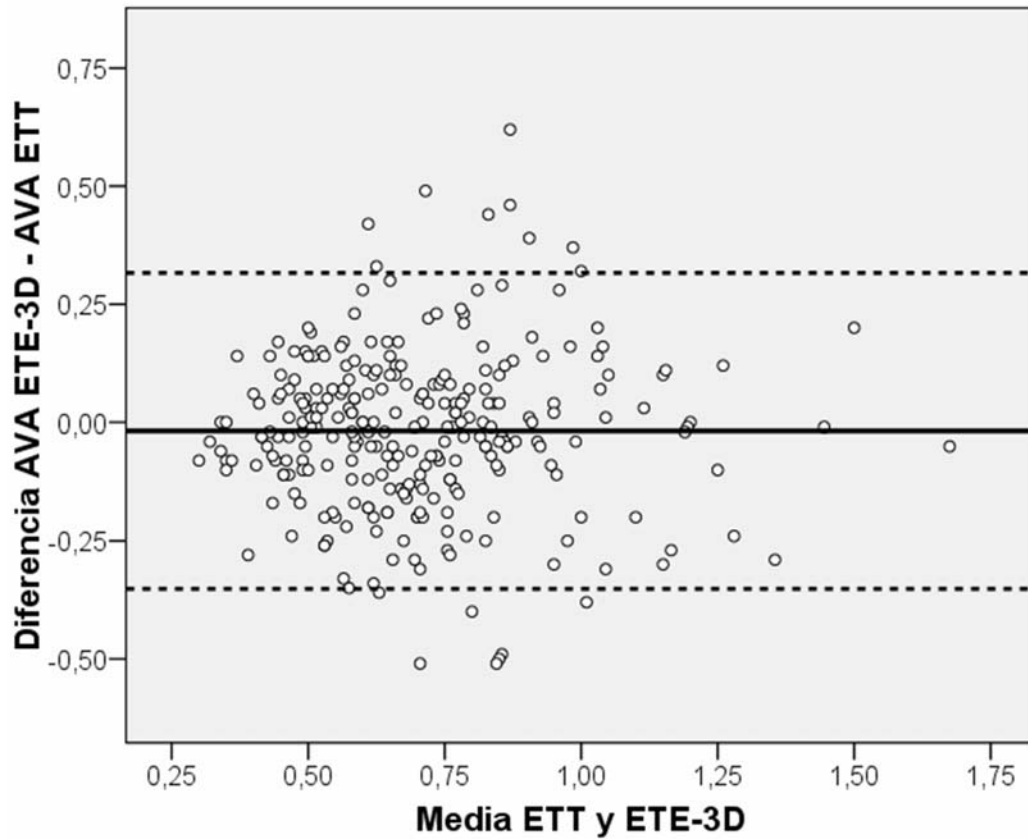
## ***5.2 Fiabilidad de la medida tridimensional respecto a la ecuación de continuidad***

### **Planimetría directa del área valvular aórtica**

En el estudio de la concordancia entre el AVA medida con la ecuación de continuidad del ETT y la planimetría anatómica del ETE-3D mostró un CCI de 0,848 (IC 95% 0,807 a 0,879). Los valores del AVA obtenidos mediante ETE-3D fueron levemente inferiores que los obtenidos con el ETT, con una diferencia media de -0,0178 cm<sup>2</sup>. Los límites del intervalo de confianza del 95% del acuerdo fueron -0,3518cm<sup>2</sup> y 0,3162 cm<sup>2</sup>. Por encima y por debajo de esos límites se encontró 9 (3,19%) y 7 (2,48%) de los casos, respectivamente. La Figura 3 muestra el gráfico de Bland-Altman correspondiente.

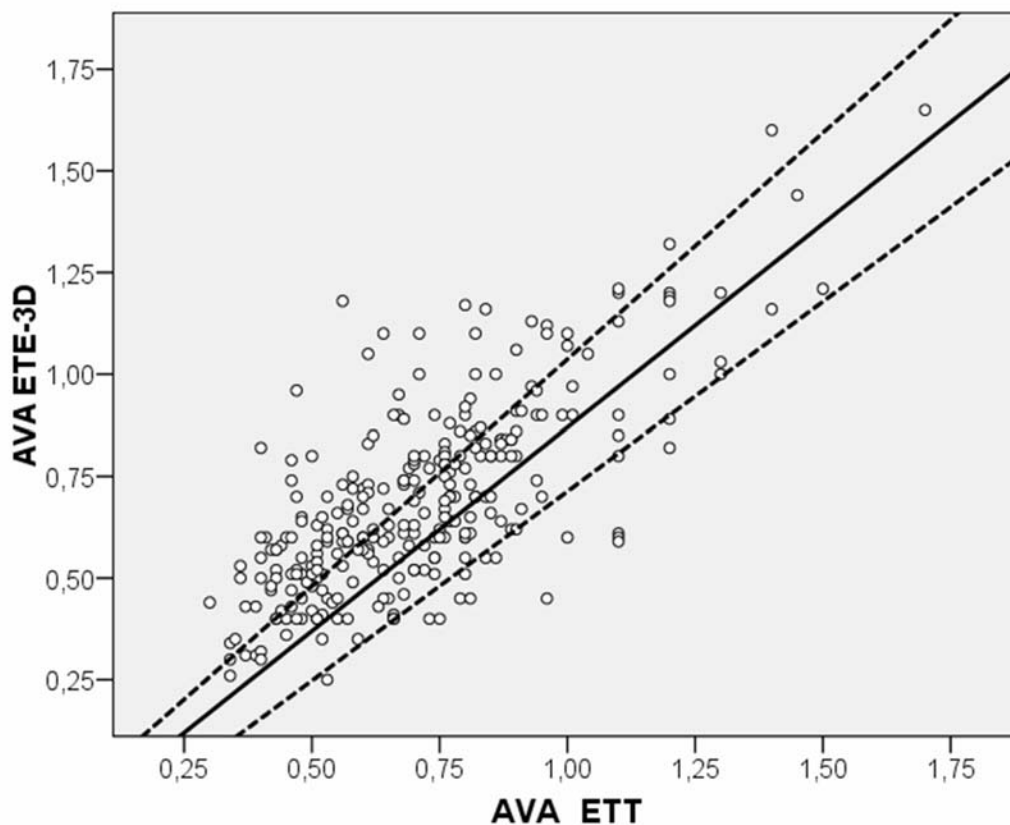
Con la regresión de Bablok y Passing se obtuvo la ecuación  $AVA_{ETE-3D} = -0,130 + (1,000 \times AVA_{ETT})$ . El componente constante de la recta marcó por tanto una pequeña pero estadísticamente significativa infraestimación del AVA por ETE-3D en comparación con el ETT de -0,130 (IC 95%: -0,217 a -0,077) cm<sup>2</sup>. Por el contrario la pendiente de la recta, con un valor de 1,000 (IC 95%: 0,930 a 1,113) no mostró desviaciones proporcionales en la comparación de las medidas. La Figura 4 muestra el gráfico de dispersión con la recta de regresión y sus límites de confianza del 95%.

**Figura 3: Gráfico de Bland-Altman de áreas valvulares obtenidas con las técnicas transtorácica y tridimensional transesofágica**



**Figura 3:** Gráfico de Bland-Altman correspondiente al acuerdo entre las medidas del área valvular aórtica (AVA) obtenidas con la ecocardiografía transtorácica mediante la ecuación de continuidad (ETT) y la planimetría directa de los datos del ecocardiograma transesofágico tridimensional en tiempo real (ETE-3D). La línea continua representa la diferencia media, y las líneas discontinuas los límites del el intervalo de confianza del 95% de esta diferencia.

**Figura 4: Gráfico de la regresión de Bablok-Passing de las áreas valvulares obtenidas con las técnicas ETT y ETE-3D**



**Figura 4:** Gráfico de dispersión de las medidas del área valvular aórtica (AVA) obtenida con la ecuación de continuidad en el eco transtorácico (ETT) y la planimetría anatómica de los datos del ecocardiograma transesofágico tridimensional (ETE-3D). La recta de regresión de Bablok-Passing se representa con la línea continua y los límites del intervalo de confianza del 95% de la misma se encuentran representados por las líneas discontinuas.

La valoración cualitativa de la estenosis aórtica como severa en función del área valvular obtenida por ETT o ETE-3D mostró la distribución que se describe en la Tabla 4. El acuerdo global fue del 91,3% (IC 95% 87,24% a 93,92%), con un acuerdo positivo del 95,01% (IC 95% 92,74% a 96,60%) y un acuerdo negativo del 60,32 % (IC 95% 47,98% a 71,47%). El índice *kappa* obtuvo un valor de 0,55340 (IC 95% 0,39778 a 0,70902).

**Tabla 4: Concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica con ETT y planimetría ETE-3D**

|                                |       | Estenosis aórtica severa (ETE-3D) |     |       |
|--------------------------------|-------|-----------------------------------|-----|-------|
|                                |       | No                                | Sí  | Total |
| Estenosis aórtica severa (ETT) | No    | 19                                | 11  | 30    |
|                                | Sí    | 14                                | 238 | 252   |
|                                | Total | 33                                | 249 | 282   |

**Tabla 4:** Distribución de los acuerdos y discrepancias en la valoración cualitativa de la severidad de la estenosis aórtica por el método transtorácico habitual (ETT) y por medio de la planimetría directa del área valvular aórtica en el ecocardiograma transesofágico tridimensional (ETE-3D).

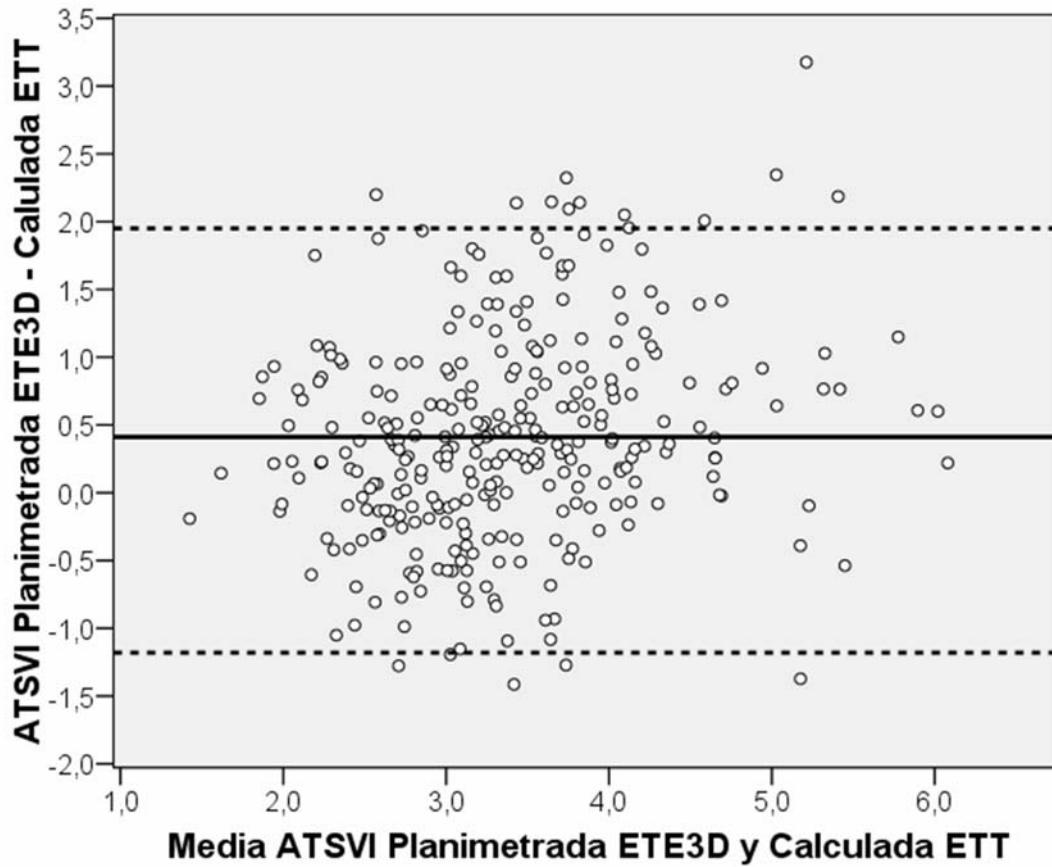
### **Medida tridimensional directa del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo para el cálculo del área valvular aórtica con la ecuación de continuidad**

En 302 pacientes (98,4%) se pudo practicar la planimetría directa del TSVI. Comparada con el cálculo del área del TSVI a partir del diámetro medido en el ETT, la medida directa del ETE-3D obtuvo un CCI de 0,782 (IC 95% 0,727 a 0,826). El gráfico de Bland-Altman (Figura 5) mostró una desviación media de la medida del TSVI de  $0,411194 \text{ cm}^2$ , con 11 casos (3,64%) por encima del límite superior del límite de acuerdo ( $1,909062 \text{ cm}^2$ ), y 4 casos (1,32%) por debajo del límite inferior ( $-1,086674 \text{ cm}^2$ ). La recta de regresión (Figura 6) obtenida por el método de Bablok-Passing fue  $ATSVI_{ETE-3D} = -0,748 + (1,273 \times ATSVI_{ETT})$ , que muestra una relación compleja entre ambas medidas con unas significativas infraestimación constante (IC 95%  $-1,154552$  a  $-0,381531$ ) y supraestimación proporcional (IC 95%  $1,138116$  a  $1,423619$ ).

Con el empleo directamente del ATSVI obtenida en el ETE-3D como término en la ecuación de continuidad junto con los valores Doppler pulsado y continuo se obtuvo el cálculo del AVA en los mismos 302 pacientes, con un CCI de 0,901 (IC 95%  $0,876$  a  $0,921$ ) respecto a la medida convencional del ETT. La medida media que emplea datos de los dos tipos de ecocardiografía obtuvo valores levemente mayores ( $0,081063 \text{ cm}^2$ , con intervalo de acuerdo del 95% entre  $-0,228044 \text{ cm}^2$  y  $0,390171 \text{ cm}^2$ ), como muestra el gráfico de Bland-Altman (Figura 7), en el que se aprecia que 14 casos (4,65%) quedaron por encima de los límites del acuerdo, y 5 de ellos (1,66%) por debajo.

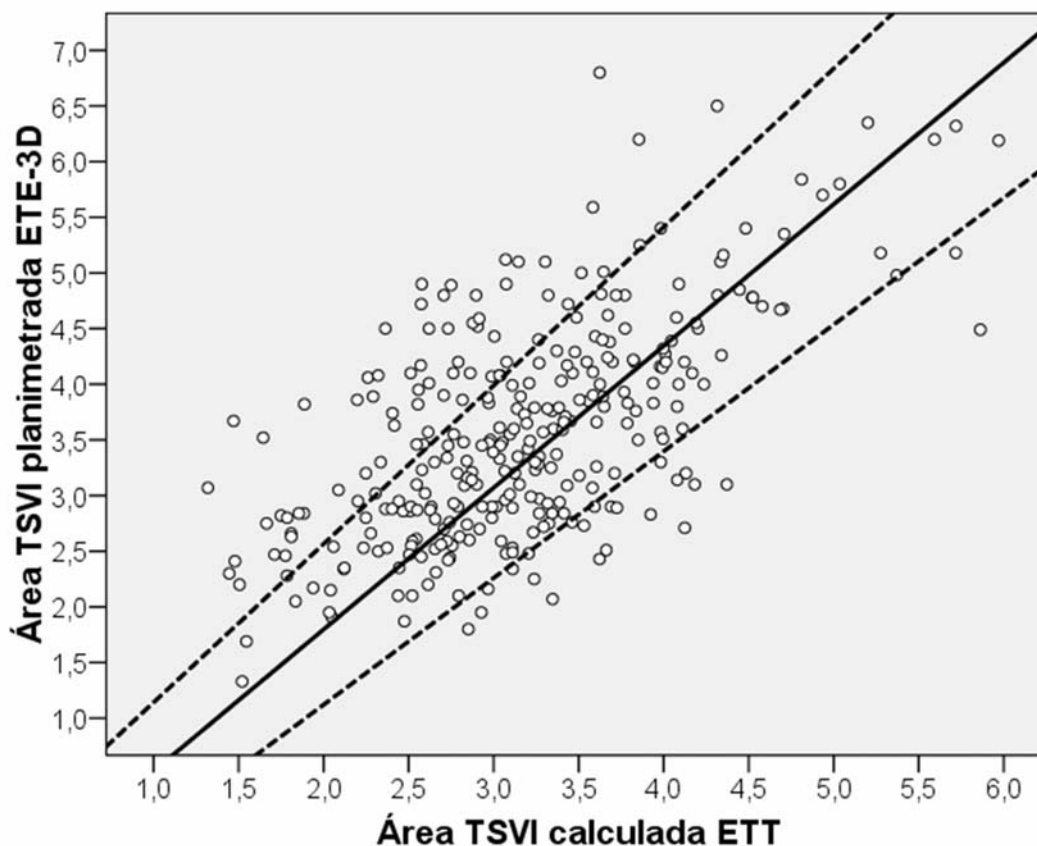


**Figura 5: Gráfico de Bland-Altman correspondiente a las áreas de la sección transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo obtenidas con las técnicas transtorácica y transesofágica**



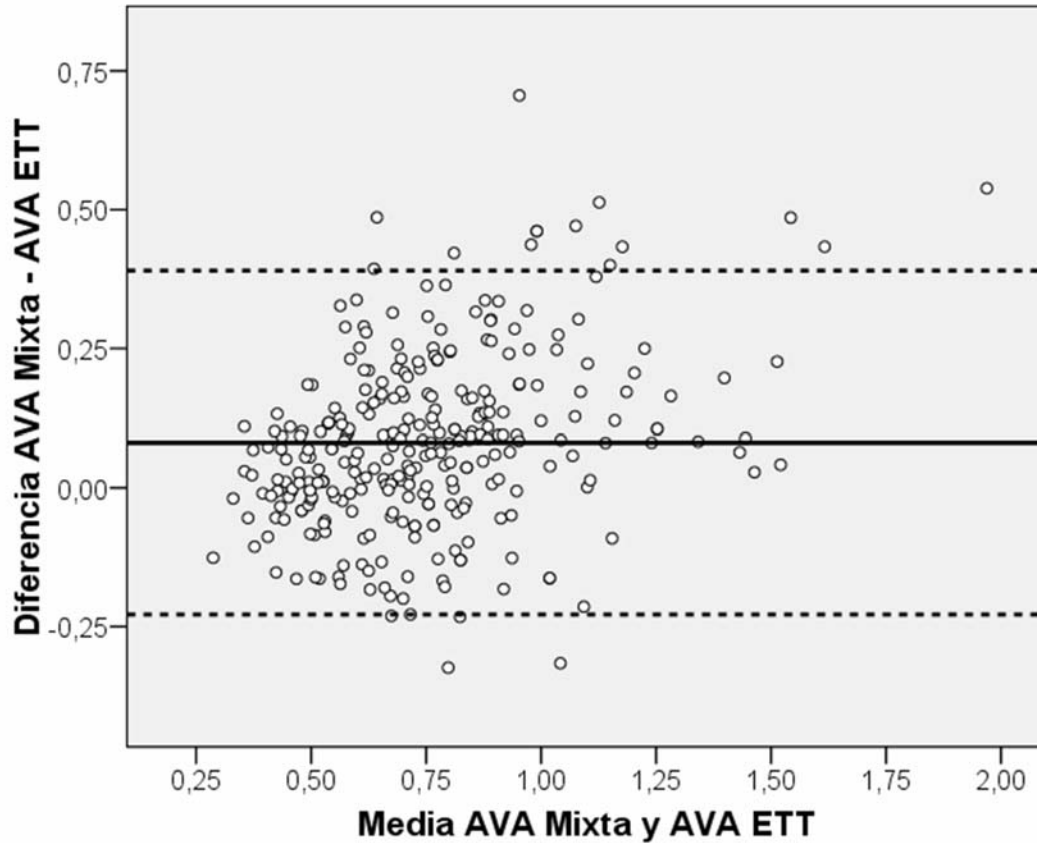
**Figura 5:** Gráfico de Bland-Altman correspondiente al acuerdo entre los valores del área de la sección transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ATSVI) calculada con la ecocardiografía transtorácica a partir del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ETT) y la planimetría directa de los datos del ecocardiograma transesofágico tridimensional en tiempo real (ETE3D). La línea continua representa la diferencia media, y las líneas discontinuas los límites del el intervalo de confianza del 95% de esta diferencia.

**Figura 6: Gráfico de la regresión de Bablok-Passing de las áreas de la sección transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo obtenidas con las técnicas transtorácica y transesofágica**



**Figura 6:** Gráfico de dispersión de las medidas del área de la sección transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) calculada con el diámetro del TSVI obtenido en el eco transtorácico (ETT) y la planimetría anatómica del TSVI de los datos del ecocardiograma transesofágico tridimensional (ETE-3D). La recta de regresión de Bablok-Passing se representa con la línea continua y los límites del intervalo de confianza del 95% de la misma se encuentran representados por las líneas discontinuas.

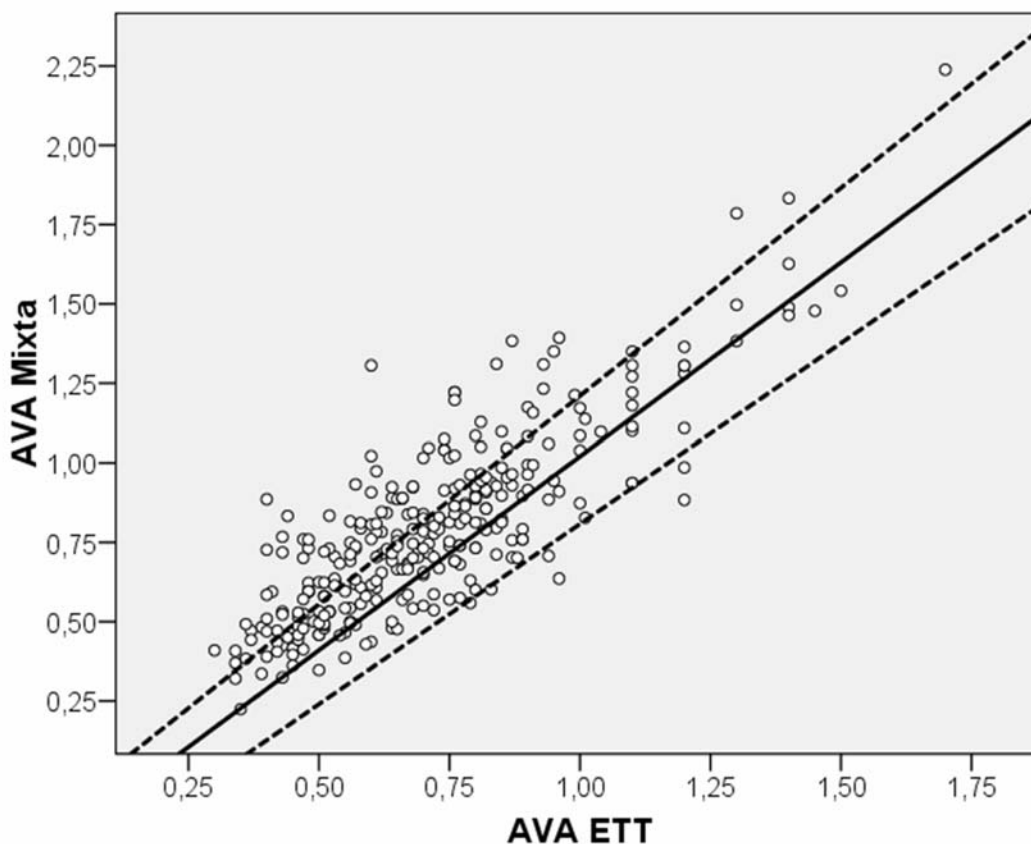
**Figura 7: Gráfico de Bland-Altman correspondiente al área valvular aórtica obtenida con la técnica transtorácica estándar y empleando la planimetría transesofágica del TSVI**



**Figura 7:** Gráfico de Bland-Altman correspondiente al acuerdo entre los valores del área valvular aórtica calculada con el tracto de salida del ventrículo izquierdo directamente planimetrado en el ecocardiograma transesofágico tridimensional y los valores Doppler obtenidos en el estudio transtorácico (AVA Mixta) y la técnica transtorácica convencional (AVA ETT). La línea continua representa la diferencia media, y las líneas discontinuas los límites del el intervalo de confianza del 95% de esta diferencia.

La Figura 8 muestra la dispersión de las medidas y la recta de regresión ajustada por el método de Bablok-Passing, con un valor del parámetro constante de  $-0,258726$  (IC 95%:  $-0,328030$  a  $-0,193832$ ), y un factor proporcional de  $1,220529$  (IC 95%:  $1,136250$  a  $1,310534$ ), con los que se pudo establecer la ecuación  $AVA_{Mixta} = -0,259 + (1,136 \times AVA_{ETT})$ .

**Figura 8: Gráfico de la regresión de Bablok-Passing del área valvular aórtica obtenida con la técnica transtorácica estándar y empleando la planimetría transesofágica del TSVI**



**Figura 8:** Gráfico de dispersión de las medidas del área valvular aórtica (AVA) calculadas empleando en un caso el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) obtenido en el eco transtorácico (AVA ETT), y en el segundo caso usando la planimetría anatómica del TSVI de los datos del ecocardiograma transesofágico tridimensional (AVA Mixta). La recta de regresión de Bablok-Passing se representa con la línea continua y los límites del intervalo de confianza del 95% de la misma se encuentran representados por las líneas discontinuas.

La valoración de la severidad de la estenosis aórtica entre el cálculo clínico habitual del ETT y el cálculo que emplea medidas anatómicas derivadas del ETE-3D y las medidas de flujo del estudio Doppler del ETT obtuvo un índice *kappa* de 0,53483 (IC 95% 0,40380 a 0,66585), en función de la distribución descrita en la Tabla 5. Con un acuerdo positivo del 93,00% (IC 95% 90,46% a 94,90%) y un acuerdo negativo del 60,00 % (IC 95% 49,67% a 69,51%), el acuerdo global fue del 88,08% (IC 95% 83,94% a 91,26%).

**Tabla 5: Concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica con ETT y planimetría del perímetro del TSVI en el ETE-3D**

Estenosis aórtica severa (Método Perímetro TSVI )

|                                |       | Estenosis aórtica severa (ETT) |     |       |
|--------------------------------|-------|--------------------------------|-----|-------|
|                                |       | No                             | Sí  | Total |
| Estenosis aórtica severa (ETT) | No    | 27                             | 7   | 34    |
|                                | Sí    | 29                             | 239 | 268   |
|                                | Total | 56                             | 246 | 302   |

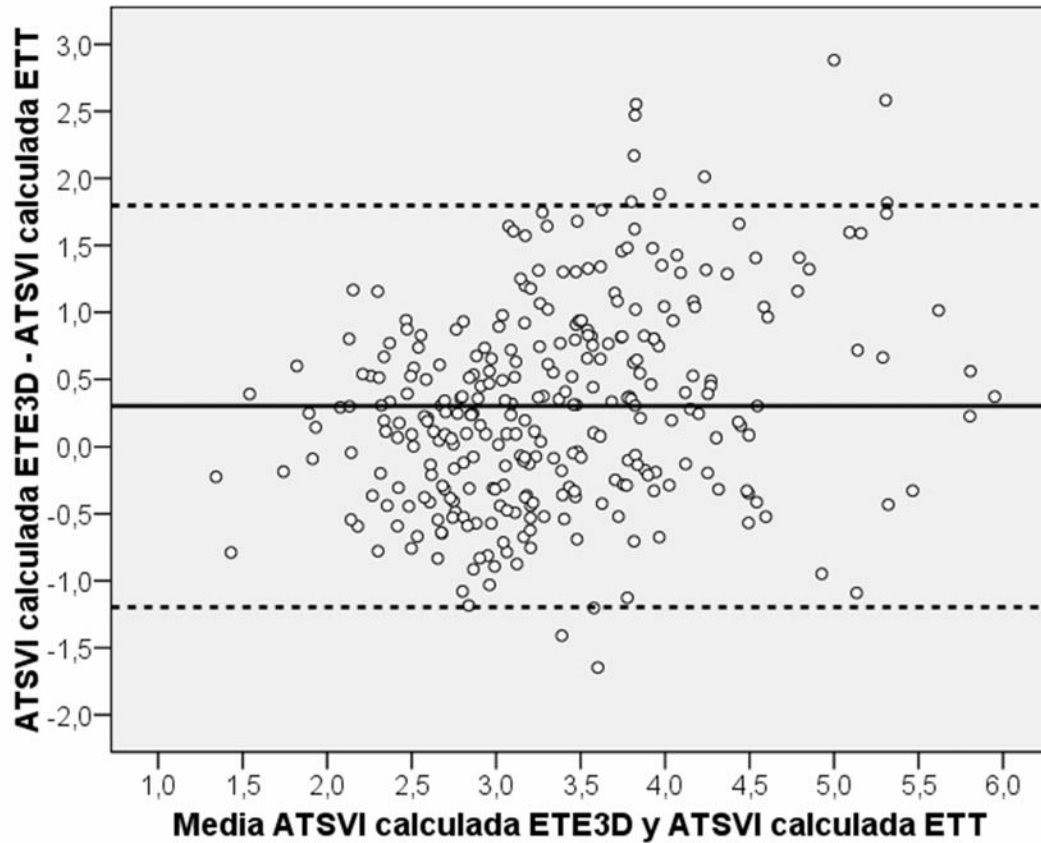
**Tabla 5:** Distribución de los acuerdos y discrepancias en la valoración cualitativa de la severidad de la estenosis aórtica por el método transtorácico habitual (ETT) y por medio de la ecuación de continuidad, tomando el área transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo planimetrada directamente en el estudio transesofágico tridimensional y los valores Doppler del estudio transtorácico (Método Perímetro TSVI).

### **Cálculo del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo a partir de los dos ejes de su sección elíptica para el cálculo del área valvular aórtica con la ecuación de continuidad**

En 301 pacientes (98,1%) se pudo calcular el área de la sección transversal del TSVI asumiendo una geometría elíptica. Comparada con el cálculo del área del TSVI a partir del diámetro medido en el ETT que asume geometría circular, el cálculo del área del corte transversal asumiendo una geometría elíptica y aprovechando la medida de dos ejes obtuvo un CCI de 0,807 (IC 95% 0,758 a 0,846). El gráfico de Bland-Altman (Figura 9) mostró una desviación media de la medida del TSVI de  $0,300071 \text{ cm}^2$ , con 9 casos (2,99%) por encima del límite superior del límite de acuerdo ( $1,796978 \text{ cm}^2$ ), y 3 casos (1,00%) por debajo del límite inferior ( $-1,196836 \text{ cm}^2$ ).

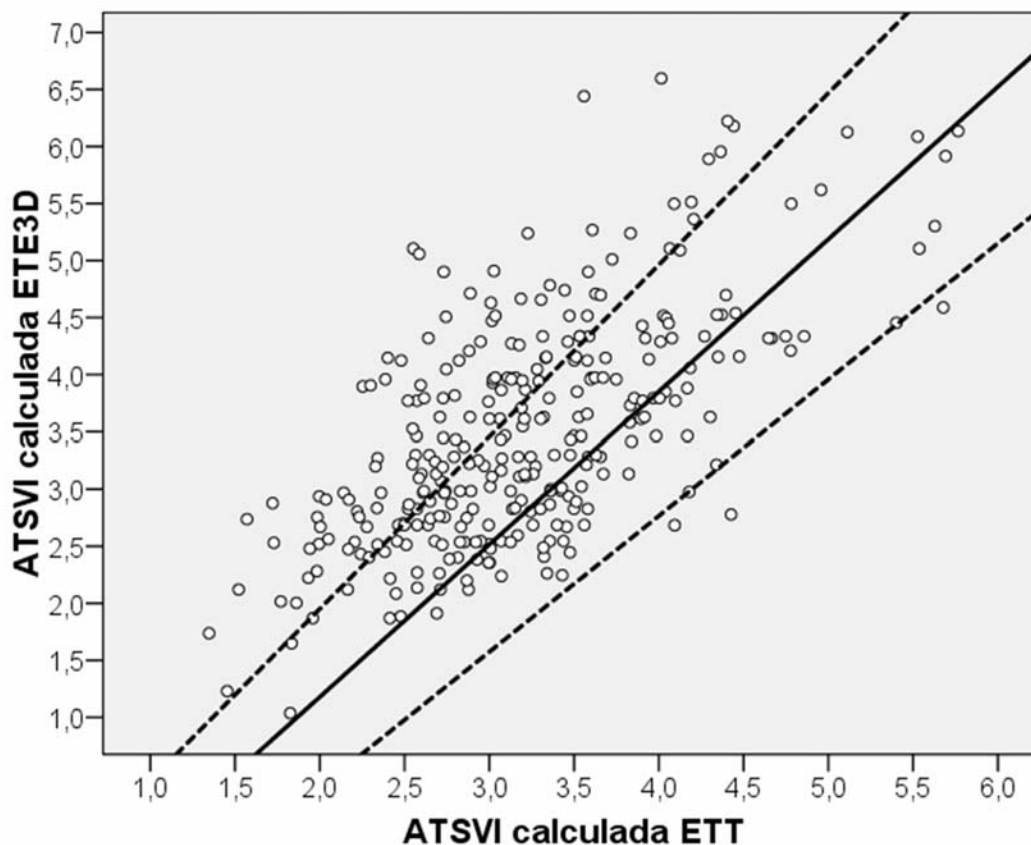
La regresión de Bablok-Passing, igual que en caso del área planimetrada directamente, muestra una desviación constante y proporcional significativas del área calculada con la fórmula de la elipse (ejes medidos en ETE-3D) respecto al área calculada con la fórmula del círculo (diámetro medido ETT), según la ecuación  $ATSVI_{ETE-3D \text{ elipse}} = -1,493347 + (1,336261 \times ATSVI_{ETT})$ , con IC 95% de la infraestimación constante de  $-2,002253$  a  $-1,060888$  e IC 95% de la supraestimación proporcional de  $1,192157$  a  $1,505838$ . La Figura 10 corresponde a la dispersión de las medidas y el ajuste de la rectas de regresión.

**Figura 9: Gráfico de Bland-Altman correspondiente a las medidas del tracto de salida del ventrículo izquierdo según planimetría directa del ETE-3D y calculadas a partir del ETT**



**Figura 9:** Gráfico de Bland-Altman correspondiente al acuerdo entre los valores del área de la sección transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ATSVI) directamente planimetrada en el ecocardiograma transefágico tridimensional (ETE3D) y el valor del ATSVI calculado a partir del diámetro del tracto de salida medido en el ecocardiograma transtorácico (ETT). La línea continua representa la diferencia media, y las líneas discontinuas los límites del el intervalo de confianza del 95% de esta diferencia.

**Figura 10: Gráfico de la regresión de Bablok-Passing correspondiente a las medidas del tracto de salida del ventrículo izquierdo según planimetría directa del ETE-3D y calculadas a partir del ETT**



**Figura 10:** Gráfico de dispersión de las medidas del área de la sección transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ATSVI) calculadas empleando en un caso el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo calculado obtenido en el eco transtorácico (ETT), y en el segundo caso usando la planimetría anatómica del ATSVI de los datos del ecocardiograma transesofágico tridimensional (ETE3D). La recta de regresión de Bablok-Passing se representa con la línea continua y los límites del intervalo de confianza del 95% de la misma se encuentran representados por las líneas discontinuas.



El cálculo del AVA mediante la ecuación de continuidad y la estimación del ATSVI asumiendo una geometría elíptica se llevó a cabo en los 301 pacientes en los que había sido posible su medida. El análisis de fiabilidad respecto al estándar clínico de la ecuación de continuidad y el diámetro del TSVI medido en el ETT arrojó un valor de CCI de 0,806 (IC 95% 0,763 a 0,842). El valor del AVA obtenido con el cálculo del ATSVI derivado del ETE-3D obtuvo un valor medio 0,061388 cm<sup>2</sup> mayor que el calculado con el ETT, con un intervalo de confianza de los límites del acuerdo de -0,24441 y 0,367178 cm<sup>2</sup>). En la Figura 11 se muestra el gráfico correspondiente de Bland-Altman, en el que 12 (3,99%) y 6 (1,99%) casos quedaron por encima y debajo de esos límites de confianza del acuerdo, respectivamente. La regresión de Bablok-Passing estimó que la expresión  $AVA_{ETE-3D \text{ elipse}} = -0,286166 + (1,196153 \times AVA_{ETT})$  era la que mejor predecía el resultado de este método respecto al estándar clínico con IC 95% de -0,358488 a -0,216278 para la desviación constante e IC 95% de 1,105388 a 1,290077 para la proporcional, como se ilustra en la Figura 12.

La valoración de la severidad de la estenosis aórtica entre el cálculo clínico habitual del ETT y el cálculo que emplea el cálculo del área del TSVI según la fórmula de la superficie de la elipse con los ejes de derivados del ETE-3D y las medidas de flujo del estudio Doppler del ETT obtuvo un índice *kappa* de 0,56024 (IC 95% 0,42129 a 0,69919), de acuerdo con la distribución de la Tabla 6. El acuerdo positivo fue del 94,27% (IC 95% 91,94% a 95,96%), el acuerdo negativo del 61,54% (IC 95% 50,44% a 71,55%), y el acuerdo global del 90,03% (IC 95% 86,13% a 92,93%).

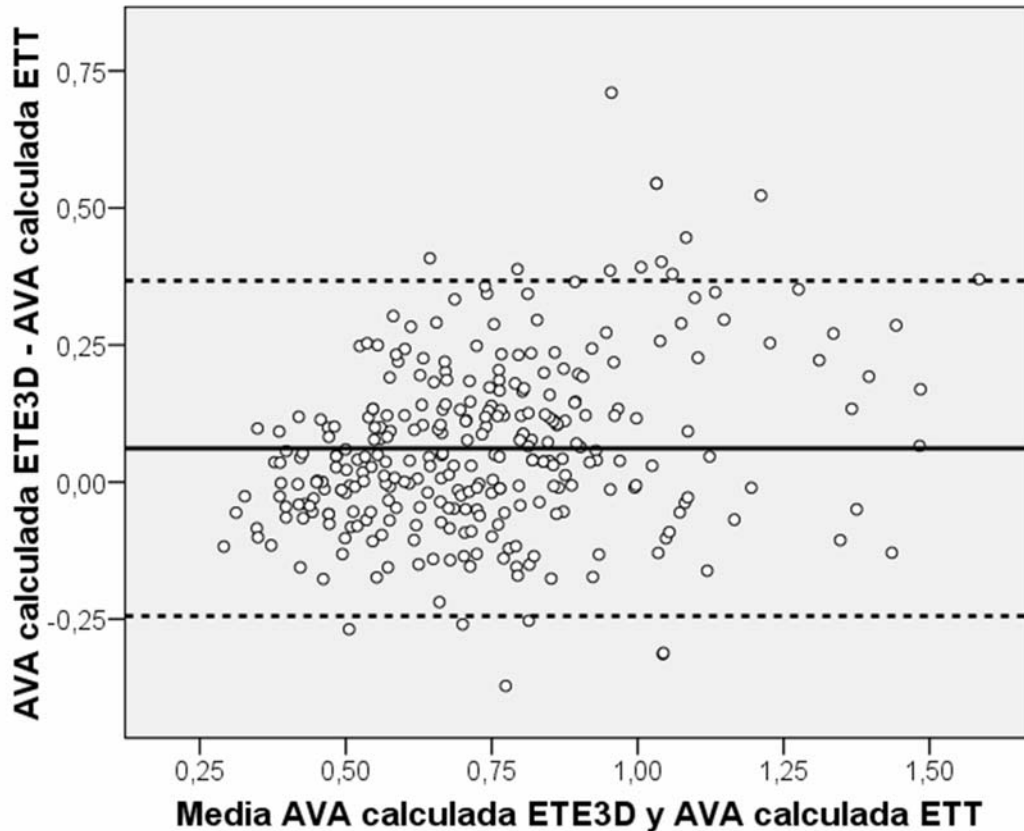
**Tabla 6: Concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica con ETT y cálculo del área del TSVI en el ETE-3D**

Estenosis aórtica severa (Método TSVI Elipse)

|                                |       | Estenosis aórtica severa (ETT) |     |       |
|--------------------------------|-------|--------------------------------|-----|-------|
|                                |       | No                             | Sí  | Total |
| Estenosis aórtica severa (ETT) | No    | 24                             | 8   | 32    |
|                                | Sí    | 22                             | 247 | 269   |
|                                | Total | 46                             | 255 | 301   |

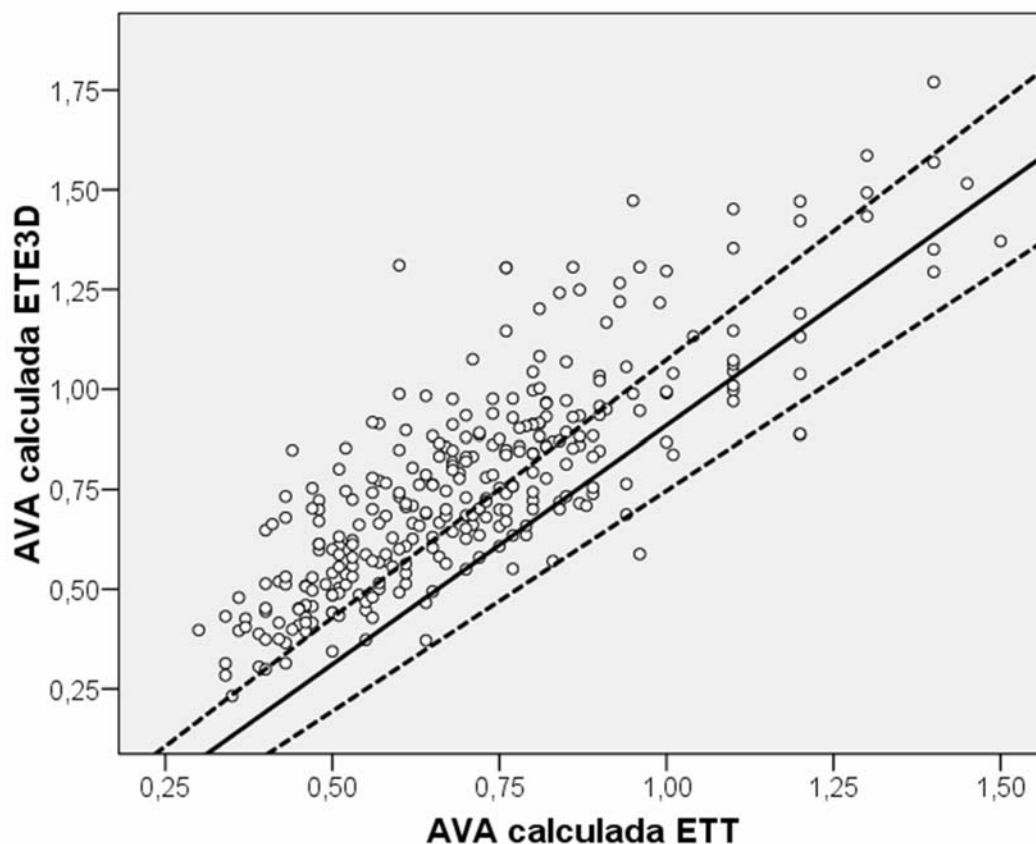
**Tabla 6:** Distribución de los acuerdos y discrepancias en la valoración cualitativa de la severidad de la estenosis aórtica por el método transtorácico habitual (ETT) y por medio de la ecuación de continuidad, tomando el área transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo calculada según la fórmula de la superficie de la elipse a partir de sus dos ejes y los valores Doppler del estudio transtorácico (Método TSVI Elipse).

**Figura 11: Gráfico de Bland-Altman correspondiente al acuerdo entre los valores del área valvular aórtica (AVA) calculada con la ecuación de continuidad, empleando bien las medidas del tracto de salida del ventrículo izquierdo según planimetría directa del ETE-3D, bien las calculadas a partir del ETT**



**Figura 11:** Gráfico de Bland-Altman correspondiente al acuerdo entre los valores del área valvular aórtica (AVA) calculada con la ecuación de continuidad, pero empleando en un caso el área de la sección transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo obtenido directamente con planimetría en el ecocardiograma transefágico tridimensional (ETE3D) y el valor del ATSVI calculado a partir del diámetro del tracto de salida medido en el ecocardiograma transtorácico (ETT). La línea continua representa la diferencia media, y las líneas discontinuas los límites del el intervalo de confianza del 95% de esta diferencia.

**Figura 12: Regresión de Bablok-Passing entre los valores del área valvular aórtica (AVA) calculada con la ecuación de continuidad empleando las medidas del tracto de salida del ventrículo izquierdo según planimetría directa del ETE-3D, o las calculadas a partir del ETT**

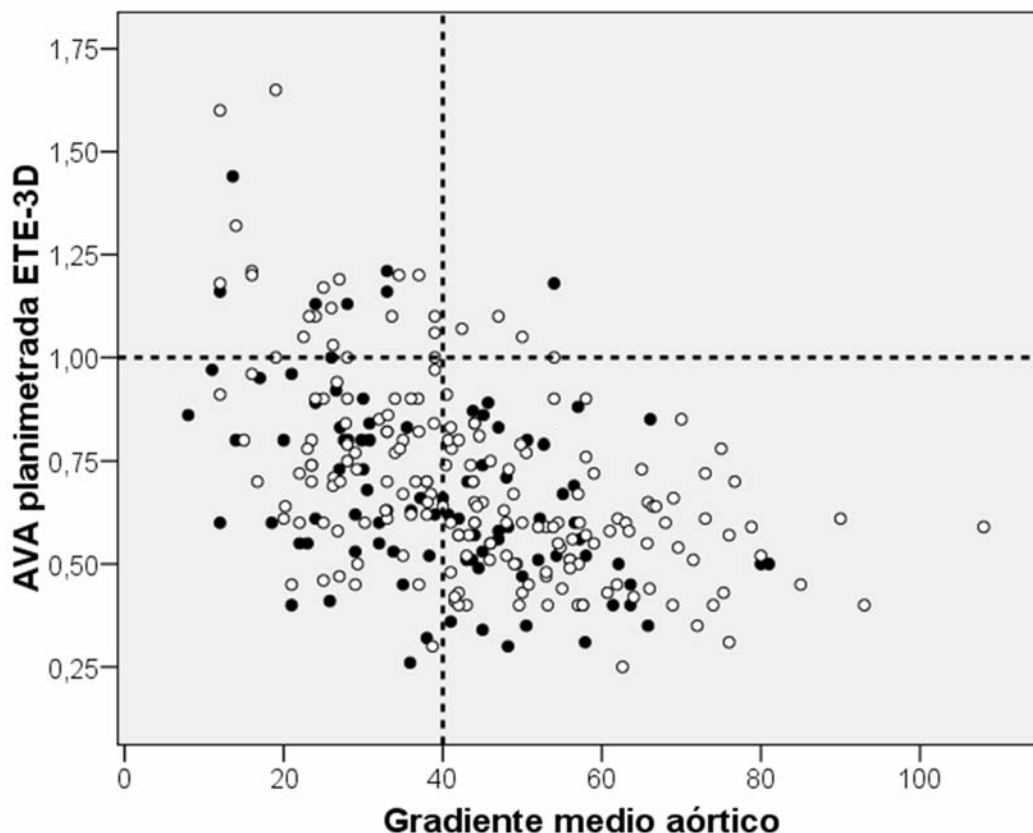


**Figura 12:** Gráfico de dispersión de los valores del área valvular aórtica (AVA) calculada empleando en un caso el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo calculado obtenido en el eco transtorácico (ETT), y en el segundo caso usando la planimetría anatómica del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma transesofágico tridimensional (ETE3D). La recta de regresión de Bablok-Passing se representa con la línea continua y los límites del intervalo de confianza del 95% de la misma se encuentran representados por las líneas discontinuas.

### **5.3 Concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica según los criterios de área planimetrada y gradiente medio**

La planimetría tridimensional de la válvula aórtica y los gradientes medios mostraron cierto grado inconsistencia en la valoración de la severidad de la valvulopatía. Se tomó como puntos de corte los aceptados clínicamente ( $1 \text{ cm}^2$  y  $40 \text{ mm Hg}$ ). En la Figura 13 se muestra el gráfico de dispersión correspondiente, con los casos con FEVI  $\geq 55\%$  representados con circunferencias y los casos con FEVI  $< 55\%$  con círculos. 106 pacientes (37,6%) del total mostraron inconsistencias en los criterios de severidad. Tomando en consideración la función sistólica, la discordancia se encontró en 42 de los 92 (45,7%) pacientes con FEVI  $< 55\%$ , y en 64 entre los 109 (33,7%) pacientes con FEVI  $\geq 55\%$  ( $p=0,066$  para la diferencia de proporciones entre los grupos de FEVI). El acuerdo global fue del 36,88% (IC 95% 31,46% a 42,65%). El índice *kappa* correspondiente a esta clasificación obtuvo un valor de -0,17319 (IC 95% -0,24749 a -0,09889).

**Figura 13: Relación entre el área valvular aórtica planimetrada en el ecocardiograma transesofágico tridimensional y el gradiente sistólico medio valvular aórtico**



**Figura 13:** Distribución de los valores del área valvular aórtica (AVA) obtenida mediante planimetría directa en el ecocardiograma transesofágico tridimensional (ETE-3D) frente a el gradiente sistólico medio aórtico. Los puntos huecos representan a los casos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\geq 55\%$ . La línea vertical discontinua marca el umbral de severidad de la stenosis aórtica de acuerdo con el criterio de gradiente medio recomendado en las guías de práctica clínica. La línea horizontal discontinua marca el punto de corte de severidad correspondiente al criterio del área valvular aórtica. Los pacientes del cuadrante inferior izquierdo muestran inconsistencia en los criterios de severidad de la estenosis aórtica, y se hallan presentes tanto pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal como deprimida.

#### **5.4 Características de los pacientes con estenosis aórtica severa y bajo gradiente paradójico**

De los 282 casos en los que se pudo calcular el AVA por planimetría de las imágenes del ETE-3D, 165 pacientes (58,5%) mostraron un AVA menor de 1 cm<sup>2</sup> y una FEVI  $\geq$  55%. De entre esos 165 casos, 59 (35,8%) pacientes tuvieron un gradiente sistólico transaórtico medio por debajo de 40 mm Hg. La Tabla 7 muestra las diferencias de las variables clínicas y hemodinámicas entre los grupos de gradiente paradójicamente bajo y gradiente superior a 40 mm Hg. La Tabla 8 compara las variables ecocardiográficas en los mismos subgrupos. En un análisis de regresión logística múltiple con las variables que satisfacían los criterios de entrada preespecificados, se obtuvo un modelo máximo con diez variables predictoras (Tabla 9) con un ajuste adecuado según el test de Hosmer-Lemeshow ( $p=0,391$ ) y un área bajo la curva ROC (Figura 14) de 0,859 (IC 95% 0,795 a 0,910), con una sensibilidad de 60,0% y una especificidad de 88,3%.

Se obtuvo datos de seguimiento de 163 pacientes (98,8% de la cohorte). Se produjo el fallecimiento de 21 de los 57 (36,8%) pacientes con bajo gradiente y datos completos de seguimiento en comparación con 36 de los 106 (34,0%) de los pacientes con GSM  $\geq$  40 mmHg. El tiempo medio de supervivencia de los pacientes con bajo gradiente paradójico fue de 3,74 años en comparación con los 3,68 años de los pacientes con gradiente alto. Las tasas de mortalidad no difirieron entre ambos grupos (*Log Rank*  $p=0,834$ ).

**Tabla 7: Diferencias de las variables clínicas y hemodinámicas entre los grupos de gradientes alto y paradójicamente bajo**

|                                       | GAM $\geq$ 40 mm Hg<br>(n=106) | GAM < 40 mm Hg<br>(n=59) | <i>p</i> |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------|
| Edad (años)                           | 79,8                           | 76,2                     | 0,003    |
| Sexo varón                            | 67,9%                          | 59,35%                   | 0,309    |
| Peso (kg)                             | 73,2                           | 73,7                     | 0,884    |
| Altura (cm)                           | 158,5                          | 159,6                    | 0,539    |
| SC (m <sup>2</sup> )                  | 1,75                           | 1,76                     | 0,538    |
| FC (lpm)                              | 72,0                           | 75,9                     | 0,093    |
| PAS (mm Hg)                           | 139,7                          | 134,9                    | 0,300    |
| PAD (mm Hg)                           | 71,6                           | 73,2                     | 0,544    |
| Empleo de sedación                    | 71,7%                          | 65,5%                    | 0,479    |
| Comorbilidad                          | 36,8%                          | 47,5%                    | 0,190    |
| Cardiopatía isquémica                 | 3,8%                           | 5,1%                     | 0,367    |
| Fibrilación/ <i>flutter</i> auricular | 20,8%                          | 32,8%                    | 0,067    |

**Tabla 7:** GAM: Gradiente sistólico transaórtico medio. SC: Superficie corporal. FC: Frecuencia cardíaca. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica.



**Tabla 8: Diferencias de las variables ecocardiográficas entre los grupos de gradientes alto y paradójicamente bajo**

|  | GAM $\geq$ 40 mm Hg<br>(n=106) | GAM < 40 mm Hg<br>(n=59) | p      |
|--|--------------------------------|--------------------------|--------|
| SIV (mm)                               | 14,9                           | 13,7                     | 0,002  |
| PPVI (mm)                              | 13,4                           | 12,5                     | 0,005  |
| DTDVI (mm)                             | 42,9                           | 42,0                     | 0,373  |
| DTSVI (mm)                             | 19,5                           | 19,1                     | 0,247  |
| GPR                                    | 0,64                           | 0,60                     | 0,134  |
| FEVI (%)                               | 66,0%                          | 65,6%                    | 0,687  |
| VAI (ml)                               | 78,5                           | 70,4                     | 0,062  |
| E (cm/s)                               | 100,2                          | 106,4                    | 0,365  |
| A (cm/s)                               | 120,1                          | 105,3                    | 0,024  |
| E' (cm/s)                              | 4,7                            | 3,6                      | 0,003  |
| E/E'                                   | 29,5                           | 24,0                     | 0,090  |
| Diámetro TSVI ETT (mm)                 | 19,5                           | 19,1                     | 0,247  |
| Área TSVI ETE-3D (cm <sup>2</sup> )    | 3,27                           | 3,17                     | 0,493  |
| Válvula aórtica bicúspide              | 4,7%                           | 15,3%                    | 0,037  |
| Válvula aórtica reumática              | 5,6%                           | 11,9%                    | 0,200  |
| Grado de calcificación                 | 2,9                            | 2,6                      | 0,032  |
| Insuficiencia aórtica                  | 58,5%                          | 64,4%                    | 0,936  |
| Insuficiencia mitral                   | 54,7%                          | 40,7%                    | 0,300  |
| Z (mm Hg/ml/m <sup>2</sup> )           | 5,1                            | 5,2                      | 0,744  |
| IPE (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) | 0,41                           | 0,55                     | <0,001 |
| AVA ETE-3D (cm <sup>2</sup> )          | 0,58                           | 0,71                     | <0,001 |

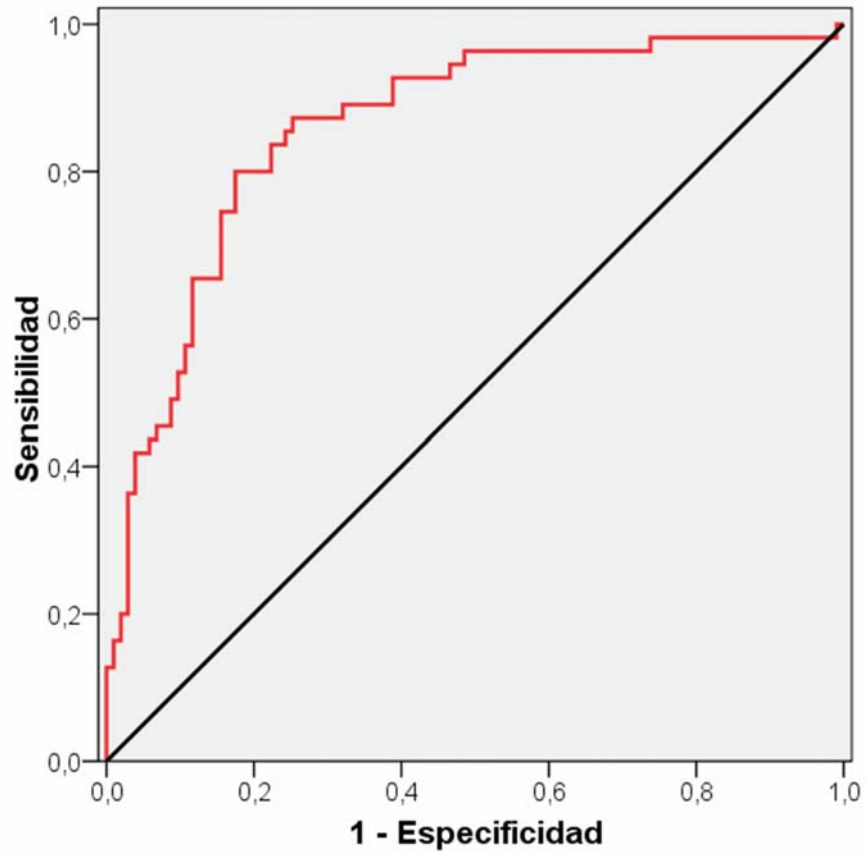
**Tabla 8:** GAM: Gradiente sistólico transaórtico medio. SIV: Grosor del septo interventricular. PPVI: Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo. DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. GPR: Grosor parietal relativo. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VAI: Volumen auricular izquierdo. E: Velocidad máxima de la onda protodiastólica del flujo de llenado transmitral. A: Velocidad máxima de la onda telediastólica del flujo de llenado transmitral. E': Velocidad

máxima de la onda protodiastólica de la porción septal del anillo mitral del tejido cardiaco. E/E': Razón de las velocidades protodiastólicas de llenado transmitral y de desplazamiento del anillo mitral. TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo. ETT: Ecocardiograma transtorácico. ETE-3D: Ecocardiograma transesofágico tridimensional. IVT: Integral velocidad-tiempo. GSP: Gradiente sistólico pico transvalvular aórtico. GSM: Gradiente sistólico medio transvalvular aórtico. IVS: Índice de volumen sistólico. Z: Impedancia ventrículo-arterial. IPE: Índice de pérdida de energía. AVA: Área valvular aórtica. Las insuficiencias aórtica y mitral contabilizadas son las de grado moderado y severo.

**Tabla 9: Modelo de regresión logística para la predicción de la estenosis aórtica con gradiente paradójicamente bajo, con el número máximo de variables predictoras candidatas**

| <b>Variable predictora</b>            | <b>P (Wilson)</b> | <b>Odds ratio (IC 95%)</b> |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------------|
| IPE                                   | 0,005             | 231,0 (5,4-9919,6)         |
| AVA ETE-3D                            | 0,014             | 52,7 (2,2-1263,1)          |
| Válvula aórtica bicúspide             | 0,231             | 2,6 (0,5-12,6)             |
| Fibrilación/ <i>flutter</i> auricular | 0,139             | 2,2 (0,8-6,2)              |
| E'                                    | 0,075             | 0,5 (0,3-1,1)              |
| FC                                    | 0,112             | 1,0 (0,9-1,1)              |
| VAI                                   | 0,471             | 1,0 (0,9-1,1)              |
| Edad                                  | 0,798             | 0,9 (0,9-1,0)              |
| SIV                                   | 0,053             | 0,8 (0,7-1,0)              |
| Grado de calcificación aórtica        | 0,453             | 0,8 (0,5-1,4)              |

**Tabla 9:** Resultados de análisis de regresión logística múltiple de los predictores clínicos y ecocardiográficos de estenosis aórtica severa con gradiente paradójicamente bajo pese a fracción de eyección normal. IPE: Índice de pérdida de energía. AVA ETE-3D: Área valvular aórtica planimetrada en el ecocardiograma transesofágico tridimensional. E': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal del anillo mitral del tejido cardiaco. FC: Frecuencia cardiaca. VAI: Volumen auricular izquierdo. SIV: Grosor del septo interventricular.

**Figura 14: Curva ROC con 10 predictores**

**Figura 14:** Curva ROC (*Receiver operating characteristic*) correspondiente de la predicción de bajo gradiente entre los pacientes con área valvular aórtica por debajo de  $1 \text{ cm}^2$  y fracción de eyección normal. En este modelo fueron incluidas las diez variables predictoras de la Tabla 9.

Con el empleo del *script* AllSetsReg para SPSS se analizó de forma automática el poder de discriminación y la  $C_p$  de Mallows de los 1023 modelos posibles. En la Tabla 10 se muestra las características de los diez mejores modelos posibles. De ellos se eligió el primero, que con 5 variables mantenía ajuste adecuado ( $p=0,373$ ), un área bajo la curva ROC (Figura 15) de 0,847 (IC 95% 0,784-0,900), con una sensibilidad y especificidad del 58,2% y 87,4% respectivamente. La Tabla 11 muestra las medidas del riesgo asociadas a cada variable predictora.

**Tabla 10: Parámetros de la capacidad discriminativa de los diez mejores modelos considerados para la predicción de la estenosis aórtica severa con bajo gradiente paradójico**

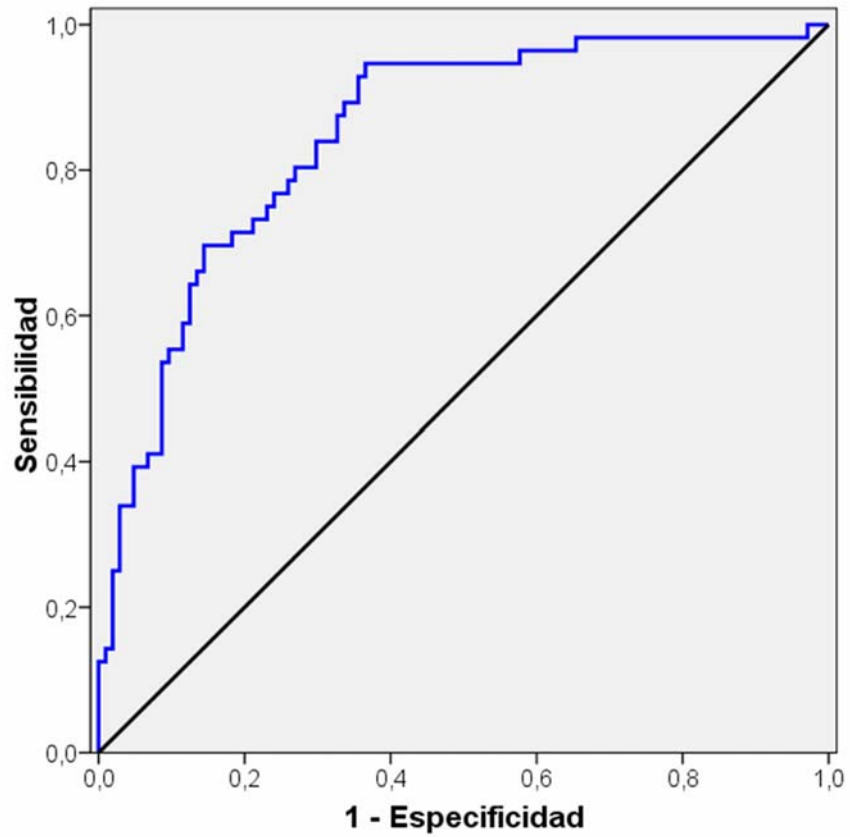
|     | Predictores | Variables     | $C_p$ | ABC   | Se    | Es    | -2LL  | $p$   |
|-----|-------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1°  | 5           | A B E F I     | 4,568 | 0,847 | 58,2% | 87,4% | 145,8 | 0,373 |
| 2°  | 6           | A B C E F I   | 5,227 | 0,847 | 56,4% | 87,4% | 144,8 | 0,490 |
| 3°  | 6           | A B D E F I   | 5,471 | 0,853 | 58,2% | 88,3% | 144,3 | 0,722 |
| 4°  | 7           | A B C D E F I | 6,035 | 0,855 | 58,2% | 87,4% | 143,1 | 0,639 |
| 5°  | 6           | A B E F I J   | 6,159 | 0,854 | 63,6% | 88,3% | 145,3 | 0,100 |
| 6°  | 5           | A B D E I     | 6,237 | 0,837 | 60,0% | 86,4% | 147,8 | 0,672 |
| 7°  | 4           | A B E F       | 6,385 | 0,830 | 52,7% | 88,3% | 151,6 | 0,362 |
| 8°  | 6           | A B E F G I   | 6,405 | 0,846 | 60,0% | 87,4% | 145,8 | 0,281 |
| 9°  | 6           | A B E F H I   | 6,497 | 0,848 | 60,0% | 87,4% | 145,7 | 0,218 |
| 10° | 4           | A B F I       | 6,543 | 0,829 | 56,4% | 86,4% | 152,7 | 0,746 |

**Tabla 10:** Características en filas del primero al décimo de los mejores modelos de entre los 1023 analizados automáticamente para la predicción del bajo gradiente en pacientes con estenosis aórtica severa y fracción de eyección preservada. Predictores: Número de variables predictoras del modelo. Variables: Variables incluidas en el modelo. Criterio de predicción de Mallows. ABC: Área bajo la curva ROC. Se: Sensibilidad del modelo. Es: Especificidad del modelo. -2LL: Logaritmo de la verosimilitud. P: Valor de la significación de la prueba de Hosmer-Lemeshow. A: Índice de pérdida de energía. B: Área valvular aórtica planimetrada en el ecocardiograma transesofágico tridimensional. C: Válvula aórtica bicúspide. D: Fibrilación/*flutter* auricular. E: Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal del anillo mitral del tejido cardiaco. F: Frecuencia cardiaca. G: Volumen auricular izquierdo. H: Edad. I: Grosor del septo interventricular. J: Grado de calcificación aórtica.

**Tabla 11: Modelo de regresión logística para la predicción de la estenosis aórtica severa con bajo gradiente paradójico elegido de entre los posibles por su menor valor de Cp de Mallows**

| <b>Variable predictora</b> | <b>P (Wilson)</b> | <b>Odds ratio (IC 95%)</b> |
|----------------------------|-------------------|----------------------------|
| IPE                        | <0,001            | 508,8 (19,3-13440,1)       |
| AVA ETE-3D                 | 0,011             | 50,2 (2,5-1012,3)          |
| E'                         | 0,016             | 0,4 (0,2-0,8)              |
| FC                         | 0,016             | 1,0 (1,0-1,1)              |
| SIV                        | 0,024             | 0,8 (0,7-1,0)              |

**Tabla 11:** Resultados de análisis de regresión logística múltiple de los predictores clínicos y ecocardiográficos de estenosis aórtica severa con gradiente paradójicamente bajo pese a fracción de eyección normal. IPE: Índice de pérdida de energía. AVA ETE-3D: Área valvular aórtica planimetrada en el ecocardiograma transesofágico tridimensional. E': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal del anillo mitral del tejido cardiaco. FC: Frecuencia cardiaca. SIV: Grosor del septo interventricular.

**Figura 15: Curva ROC con 5 predictores**

**Figura 15:** Curva ROC (*Receiver operating characteristic*) correspondiente de la predicción de bajo gradiente entre los pacientes con área valvular aórtica por debajo de  $1 \text{ cm}^2$  y fracción de eyección normal. En este modelo fueron incluidas las cinco variables predictoras de la Tabla 11.



### ***5.5 Consistencia de la clasificación pronóstica de la estenosis severa en función del flujo y gradiente valvular medio***

De un total de 238 pacientes con estenosis aórtica severa en función del área valvular ( $<1\text{cm}^2$ ) tanto en el ETT como en el ETE-3D, 117 presentaron bajo flujo según el estándar clínico transtorácico. Éstos tuvieron significativamente mayor frecuencia cardiaca, menor presión arterial sistólica y mayor presencia de fibrilación o *flutter* auricular (Tabla 12). Asimismo presentaron valores significativamente más bajos de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, menor diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo, menor asociación con insuficiencia aórtica moderada o severa, menor índice de pérdida de energía y mayor impedancia ventrículo-arterial (Tabla 13).

**Tabla 12: Características clínicas de los pacientes con alto y bajo flujo según la valoración transtorácica**

|                                       | IVS $\geq$ 35 ml/m <sup>2</sup><br>(n=121) | IVS < 35 ml/m <sup>2</sup><br>(n=117) | <i>p</i> |
|---------------------------------------|--|---------------------------------------|----------|
| Edad (años)                           | 78,4                                       | 78,5                                  | 0,916    |
| Sexo varón                            | 39,7%                                      | 43,6%                                 | 0,540    |
| Peso (kg)                             | 71,6                                       | 73,2                                  | 0,363    |
| Altura (cm)                           | 158,9                                      | 160,4                                 | 0,176    |
| SC (m <sup>2</sup> )                  | 1,73                                       | 1,77                                  | 0,173    |
| FC (lpm)                              | 70,2                                       | 76,8                                  | 0,001    |
| PAS (mm Hg)                           | 141,0                                      | 131,2                                 | 0,004    |
| PAD (mm Hg)                           | 70,9                                       | 74,0                                  | 0,151    |
| Empleo de sedación                    | 68,6%                                      | 61,5%                                 | 0,278    |
| Comorbilidad                          | 50,0%                                      | 43,6%                                 | 0,366    |
| Cardiopatía isquémica                 | 12,4%                                      | 11,1%                                 | 0,842    |
| Fibrilación/ <i>flutter</i> auricular | 15,7%                                      | 42,7%                                 | <0,001   |

**Tabla 12:** IVS: Índice de volumen sistólico. SC: Superficie corporal. FC: Frecuencia cardiaca.  
PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica.

**Tabla 13: Características ecocardiográficas de los pacientes con alto y bajo flujo según la valoración transtorácica**

|  | IVS $\geq 35$ ml/m <sup>2</sup><br>(n=121) | IVS $< 35$ ml/m <sup>2</sup><br>(n=117) | p      |
|--|--|---|--------|
| SIV (mm)                               | 14,3                                       | 13,9                                    | 0,213  |
| PPVI (mm)                              | 12,8                                       | 12,7                                    | 0,747  |
| DTDVI (mm)                             | 45,7                                       | 44,0                                    | 0,115  |
| DTSVI (mm)                             | 28,9                                       | 29,5                                    | 0,651  |
| GPR                                    | 58,1%                                      | 59,8%                                   | 0,408  |
| FEVI (%)                               | 60,8                                       | 52,8                                    | <0,001 |
| VAI (ml)                               | 78,4                                       | 79,1                                    | 0,867  |
| E (cm/s)                               | 98,2                                       | 105,4                                   | 0,181  |
| A (cm/s)                               | 114,4                                      | 105,5                                   | 0,118  |
| E' (cm/s)                              | 3,7  | 3,7                                     | 0,999  |
| E/E'                                   | 28,5                                       | 28,5                                    | 0,947  |
| Diámetro TSVI ETT (mm)                 | 20,4                                       | 19,3                                    | <0,001 |
| Área TSVI ETE-3D (cm <sup>2</sup> )    | 3,5  | 3,4                                     | 0,159  |
| Válvula aórtica bicúspide              | 9,9%                                       | 12,0%                                   | 0,680  |
| Válvula aórtica reumática              | 6,6%                                       | 4,3%                                    | 0,571  |
| Grado de calcificación                 | 2,8  | 3,0                                     | 0,254  |
| Insuficiencia aórtica                  | 50,4%                                      | 29,1%                                   | 0,001  |
| Insuficiencia mitral                   | 11,6%                                      | 17,9%                                   | 0,201  |
| Z (mm Hg/ml/m <sup>2</sup> )           | 4,43                                       | 6,43                                    | <0,001 |
| IPE (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) | 0,481                                      | 0,391                                   | <0,001 |
| AVA ETE-3D (cm <sup>2</sup> )          | 0,64                                       | 0,61                                    | 0,177  |

**Tabla 13:** IVS: Índice de volumen sistólico. SIV: Grosor del septo interventricular. PPVI: Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo. DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. GPR: Grosor parietal relativo. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VAI: Volumen auricular izquierdo. E: Velocidad máxima de la onda protodiastólica del flujo de llenado transmitral. A: Velocidad máxima de la onda telediastólica del flujo de llenado transmitral. E': Velocidad

máxima de la onda protodiastólica de la porción septal del anillo mitral del tejido cardiaco. E/E': Razón de las velocidades protodiastólicas de llenado transmitral y de desplazamiento del anillo mitral. TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo. ETT: Ecocardiograma transtorácico. ETE-3D: Ecocardiograma transesofágico tridimensional. IVT: Integral velocidad-tiempo. GSP: Gradiente sistólico pico transvalvular aórtico. GSM: Gradiente sistólico medio transvalvular aórtico. IVS: Índice de volumen sistólico. Z: Impedancia ventrículo-arterial. IPE: Índice de pérdida de energía. AVA: Área valvular aórtica. Las insuficiencias aórtica y mitral contabilizadas son las de grado moderado y severo.

La planimetría directa de la sección transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo con ETE-3D permitió confeccionar una nueva clasificación según los grados de flujo sin asunciones geométricas. Las distribuciones de las características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes de acuerdo con esta nueva clasificación se muestran en las Tablas 14 y 15.

**Tabla 14: Características clínicas de los pacientes con alto y bajo flujo según la valoración anatómica transesofágica tridimensional del TSVI**

|                                       | IVS $\geq$ 35 ml/m <sup>2</sup><br>(n=144) | IVS < 35 ml/m <sup>2</sup><br>(n=94) | <i>p</i> |
|---------------------------------------|--|--------------------------------------|----------|
| Edad (años)                           | 78,1                                       | 79,1                                 | 0,309    |
| Sexo varón                            | 54,2%                                      | 64,9%                                | 0,108    |
| Peso (kg)                             | 71,8                                       | 73,3                                 | 0,428    |
| Altura (cm)                           | 159,8                                      | 154,4                                | 0,692    |
| SC (m <sup>2</sup> )                  | 1,74                                       | 1,76                                 | 0,461    |
| FC (lpm)                              | 72,0                                       | 75,6                                 | 0,071    |
| PAS (mm Hg)                           | 138,4                                      | 132,7                                | 0,115    |
| PAD (mm Hg)                           | 71,9                                       | 73,3                                 | 0,534    |
| Empleo de sedación                    | 68,8%                                      | 59,6%                                | 0,165    |
| Comorbilidad                          | 48,6%                                      | 43,6%                                | 0,507    |
| Cardiopatía isquémica                 | 12,5%                                      | 10,6%                                | 0,837    |
| Fibrilación/ <i>flutter</i> auricular | 22,9%                                      | 38,3%                                | 0,013    |

**Tabla 14:** TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo. IVS: Índice de volumen sistólico. SC: Superficie corporal. FC: Frecuencia cardiaca. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica.

**Tabla 15: Características ecocardiográficas de los pacientes con alto y bajo flujo según la valoración anatómica transesofágica tridimensional del TSVI**

|  | IVS $\geq 35$ ml/m <sup>2</sup><br>(n=) | IVS $< 35$ ml/m <sup>2</sup><br>(n=) | p      |
|--|---|--------------------------------------|--------|
| SIV (mm)                               | 14,2                                    | 13,8                                 | 0,295  |
| PPVI (mm)                              | 12,8                                    | 12,7                                 | 0,915  |
| DTDVI (mm)                             | 45,6                                    | 43,8                                 | 0,095  |
| DTSVI (mm)                             | 29,4                                    | 30,0                                 | 0,758  |
| GPR                                    | 58,1%                                   | 60,3%                                | 0,285  |
| FEVI (%)                               | 58,7%                                   | 54,1%                                | 0,020  |
| VAI (ml)                               | 79,2                                    | 77,9                                 | 0,751  |
| E (cm/s)                               | 96,0                                    | 110,5                                | 0,008  |
| A (cm/s)                               | 111,5                                   | 110,3                                | 0,837  |
| E' (cm/s)                              | 3,8                                     | 3,7                                  | 0,930  |
| E/E'                                   | 28,4                                    | 28,8                                 | 0,880  |
| Diámetro TSVI ETT (mm)                 | 20,1                                    | 19,4                                 | 0,016  |
| Área TSVI ETE-3D (cm <sup>2</sup> )    | 3,7                                     | 3,1                                  | <0,001 |
| Válvula aórtica bicúspide              | 11,1%                                   | 10,6%                                | 0,909  |
| Válvula aórtica reumática              | 4,9%                                    | 6,4%                                 | 0,772  |
| Grado de calcificación                 | 2,9                                     | 2,8                                  | 0,587  |
| Insuficiencia aórtica                  | 47,2%                                   | 28,7%                                | 0,005  |
| Insuficiencia mitral                   | 13,2%                                   | 17,0%                                | 0,456  |
| Z (mm Hg/ml/m <sup>2</sup> )           | 4,76                                    | 6,42                                 | <0,001 |
| IPE (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) | 0,455                                   | 0,408                                | 0,007  |
| AVA ETE-3D (cm <sup>2</sup> )          | 0,64                                    | 0,61                                 | 0,143  |

**Tabla 15:** IVS: Índice de volumen sistólico. SIV: Grosor del septo interventricular. PPVI: Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo. DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. GPR: Grosor parietal relativo. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VAI: Volumen auricular izquierdo. E: Velocidad máxima de la onda protodiastólica del flujo de llenado transmitral. A:

Velocidad máxima de la onda telediastólica del flujo de llenado transmitral. E': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal del anillo mitral del tejido cardíaco. E/E': Razón de las velocidades protodiastólicas de llenado transmitral y de desplazamiento del anillo mitral. TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo. ETT: Ecocardiograma transtorácico. ETE-3D: Ecocardiograma transesofágico tridimensional. IVT: Integral velocidad-tiempo. GSP: Gradiente sistólico pico transvalvular aórtico. GSM: Gradiente sistólico medio transvalvular aórtico. IVS: Índice de volumen sistólico. Z: Impedancia ventrículo-arterial. IPE: Índice de pérdida de energía. AVA: Área valvular aórtica. Las insuficiencias aórtica y mitral contabilizadas son las de grado moderado y severo.

La Tabla 16 muestra la distribución de los pacientes en función de la categoría de flujo establecida con el método estándar transtorácico y con la información anatómica del TSVI evaluado con ETE-3D. El acuerdo global fue de 79,4%, con un índice *kappa* de 0,58678 (IC 95% 0,48566 a 0,68789). La Figura 16 describe los cambios de categorías de los pacientes.

**Tabla 16: Acuerdo en la clasificación de la estenosis aórtica severa en función del flujo valorado por la técnica transtorácica y empleando la planimetría tridimensional transesofágica del TSVI**

Bajo flujo (Técnica mixta)

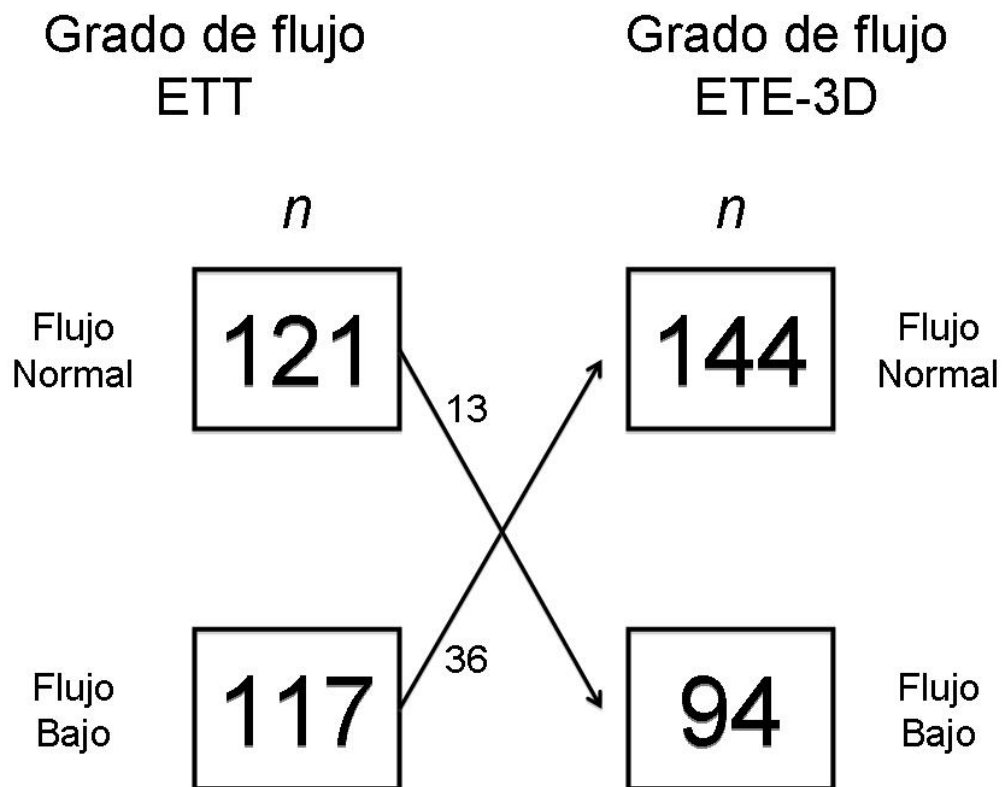
|                  |       | No         | Sí        | Total |
|------------------|-------|------------|-----------|-------|
| Bajo flujo (ETT) | No    | <b>108</b> | <b>13</b> | 121   |
|                  | Sí    | <b>36</b>  | <b>81</b> | 117   |
|                  | Total | 144        | 94        | 238   |

**Tabla 16:** Distribución de acuerdos y discrepancias en la valoración cualitativa del estado del flujo valvular aórtico por medio del método transtorácico habitual (ETT) y tomando el área transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo planimetrada directamente en el estudio transesofágico tridimensional y los valores Doppler del estudio transtorácico (Técnica mixta). TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo.



La subclasificación de la estenosis valvular aórtica en función del gradiente medio por encima o debajo de 40 mm Hg y del índice de flujo sistólico con  $35 \text{ ml/m}^2$  como valor de discriminación, valorado con la técnica transtorácica habitual, obtuvo una distribución de los pacientes en cuatro grupos, de forma que 28 pacientes correspondieron al grupo FN/GB, 93 pacientes al grupo FN/GA, 55 casos al grupo FB/GA, y los 62 restantes a la clase FB/GB. La Tabla 17 muestra la descripción y la comparación de las características clínicas de cada una de las cuatro clases de la clasificación dependiente del flujo y gradiente. Se observó diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos en la edad, en el sexo, frecuencia cardiaca y ritmo, en la presión arterial sistólica y en la presencia de comorbilidad. La prueba de Jonckheere-Terpstra encontró una tendencia estadísticamente significativa a mostrar mayor frecuencia cardiaca, mayor proporción de pacientes en fibrilación o flutter auricular y tendencia a mantener menor presión arterial sistólica a lo largo de las cuatro clases de la clasificación. Las comparaciones *post hoc* también encontraron diferencias significativas en estas tres variables concordantes con la prueba de tendencia. La Tabla 18 ofrece detalladamente la descripción de las características ecocardiográficas en cada una de estas cuatro clases y sus estadísticos de comparación y pruebas de tendencia.

**Figura 16: Cambios en la subclasificación de la estenosis aórtica severa en función del flujo transvalvular según la valoración transtorácica o transesofágica tridimensional del tracto de salida**



**Figura 16:** ETT: Ecocardiograma transtorácico; ETE-3D: Ecocardiograma transesofágico tridimensional. Se muestran enmarcados el número de pacientes en cada categoría de flujo según la técnica diagnóstica. Las flechas acompañadas de una cifra muestran el número de pacientes que cambiaron de categoría en función del tipo de exploración.

**Tabla 17: Características clínicas de los pacientes con estenosis aórtica severa en función de las cuatro categorías según flujo y gradiente establecidas con técnica transtorácica**

|                                       | FN/GB<br>(n=28)    | FN/GA<br>(n=93)    | FB/GA<br>(n=55) | FB/GB<br>(n=62) | <i>p</i> | <i>p (JT)</i> |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------|---------------|
| Edad (años)                           | 75,6               | 79,3               | 79,8            | 77,4            | 0,033    | 0,693         |
| Sexo varón                            | 39,3%              | 39,8% <sup>a</sup> | 29,1%           | 56,5%           | 0,025    | 0,133         |
| Peso (kg)                             | 72,2               | 71,4               | 73,4            | 73,1            | 0,823    | 0,489         |
| Altura (cm)                           | 158,7              | 159,0              | 159,3           | 161,3           | 0,312    | 0,113         |
| SC (m <sup>2</sup> )                  | 1,75               | 1,73               | 1,76            | 1,77            | 0,525    | 0,245         |
| FC (lpm)                              | 68,0 <sup>b</sup>  | 70,1 <sup>c</sup>  | 75,7            | 77,7            | 0,006    | <0,001        |
| PAS (mm Hg)                           | 142,1              | 140,6 <sup>d</sup> | 134,5           | 128,6           | 0,019    | 0,003         |
| PAD (mm Hg)                           | 73,6               | 70,0               | 76,1            | 72,3            | 0,187    | 0,628         |
| Empleo de sedación                    | 71,4%              | 67,7%              | 69,1%           | 54,8%           | 0,274    | 0,101         |
| Comorbilidad                          | 57,1%              | 47,3%              | 30,9%           | 54,8%           | 0,037    | 0,775         |
| Cardiopatía isquémica                 | 17,9%              | 10,8%              | 5,5%            | 16,1%           | 0,204    | 0,996         |
| Fibrilación/ <i>flutter</i> auricular | 14,3% <sup>e</sup> | 16,1% <sup>f</sup> | 36,4%           | 48,4%           | <0,001   | <0,001        |

**Tabla 17:** FN: Flujo normal. FB: Flujo bajo. GB: Gradiente bajo. GA: Gradiente alto. IVS: Índice de volumen sistólico. SC: Superficie corporal. FC: Frecuencia cardiaca. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. *p*: valor de significación de la comparación múltiple. *p(JT)*: valor de significación de la prueba de tendencia de Jonckheere-Terpstra. Comparaciones *post hoc*: a)  $p=0,005$  respecto a FB/GB; b)  $p=0,024$  respecto a FB/GB; c)  $p=0,028$  respecto a FB/GB; d)  $p=0,024$  respecto a FB/GB; e)  $p=0,002$  respecto a FB/GB; f)  $p<0,001$  respecto a FB/GB.

**Tabla 18: Características ecocardiográficas de los pacientes con estenosis aórtica severa en función de las cuatro categorías según flujo y gradiente establecidas con técnica transtorácica**

|  | FN/GB<br>(n=28)      | FN/GA<br>(n=93)    | FB/GA<br>(n=55)    | FB/GB<br>(n=62) | <i>p</i> | <i>p</i> (JT) |
|--|----------------------|--------------------|--------------------|-----------------|----------|---------------|
| SIV (mm)                               | 12,9                 | 13,4 <sup>a</sup>  | 14,8 <sup>b</sup>  | 14,4            | 0,007    | 0,087         |
| PPVI (mm)                              | 12,0                 | 12,6               | 12,6               | 12,9            | 0,038    | 0,604         |
| DTDVI (mm)                             | 45,3                 | 46,8 <sup>c</sup>  | 40,0               | 37,4            | 0,031    | 0,511         |
| DTSVI (mm)                             | 28,9                 | 30,7               | 26,1               | 32,8            | 0,246    | 0,285         |
| GPR (%)                                | 58,3                 | 53,7               | 63,8 <sup>d</sup>  | 58,0            | 0,031    | 0,980         |
| FEVI (%)                               | 57,3 <sup>e</sup>    | 60,1 <sup>f</sup>  | 61,6               | 49,51           | <0,001   | <0,001        |
| VAI (ml)                               | 72,8                 | 79,0               | 67,3               | 69,5            | 0,321    | 0,867         |
| E (cm/s)                               | 102,7                | 98,5               | 96,2               | 97,2            | 0,468    | 0,093         |
| A (cm/s)                               | 95,0                 | 121,7              | 113,7              | 80,7            | 0,074    | 0,210         |
| E' (cm/s)                              | 4,1                  | 3,6                | 3,4                | 4,2             | 0,166    | 0,337         |
| E/E'                                   | 24,3                 | 31,2               | 33,4               | 30,2            | 0,774    | 0,865         |
| Diámetro TSVI ETT (mm)                 | 19,9 <sup>g</sup>    | 20,6 <sup>h</sup>  | 18,9 <sup>i</sup>  | 19,8            | <0,001   | 0,053         |
| Área TSVI ETE-3D (cm <sup>2</sup> )    | 3,2                  | 3,5                | 2,7                | 3,5             | 0,063    | 0,980         |
| Válvula aórtica bicúspide              | 14,3%                | 8,6%               | 16,4%              | 8,1%            | 0,835    | 0,823         |
| Válvula aórtica reumática              | 10,7%                | 5,4%               | 1,8%               | 6,5%            | 0,571    | 0,498         |
| Grado de calcificación                 | 2,4 <sup>j</sup>     | 2,8                | 3,0                | 2,7             | 0,010    | 0,076         |
| Insuficiencia aórtica                  | 57,1% <sup>k</sup>   | 48,4%              | 25,5%              | 32,3%           | 0,003    | 0,002         |
| Insuficiencia mitral                   | 7,1%                 | 12,9%              | 18,2%              | 17,7%           | 0,190    | 0,148         |
| Z (mm Hg/ml/m <sup>2</sup> )           | 4,7 <sup>lm</sup>    | 4,3 <sup>no</sup>  | 6,7                | 5,6             | <0,001   | <0,001        |
| IPE (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) | 0,562 <sup>pqr</sup> | 0,467 <sup>s</sup> | 0,310 <sup>t</sup> | 0,492           | <0,001   | <0,001        |
| AVA ETE-3D (cm <sup>2</sup> )          | 0,73 <sup>uv</sup>   | 0,64 <sup>wx</sup> | 0,56 <sup>y</sup>  | 0,72            | <0,001   | 0,805         |

**Tabla 18:** FN: Flujo normal. FB: Flujo bajo. GB: Gradiente bajo. GA: Gradiente alto. IVS: Índice de volumen sistólico. SIV: Grosor del septo interventricular. PPVI: Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo. DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo. GPR: Grosor parietal relativo. FEVI:

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VAI: Volumen auricular izquierdo. E: Velocidad máxima de la onda protodiastólica del flujo de llenado transmitral. A: Velocidad máxima de la onda telediastólica del flujo de llenado transmitral. E': Velocidad máxima de la onda protodiastólica de la porción septal del anillo mitral del tejido cardiaco. E/E': Razón de las velocidades protodiastólicas de llenado transmitral y de desplazamiento del anillo mitral. TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo. ETT: Ecocardiograma transtorácico. ETE-3D: Ecocardiograma transesofágico tridimensional. IVT: Integral velocidad-tiempo. GSP: Gradiente sistólico pico transvalvular aórtico. GSM: Gradiente sistólico medio transvalvular aórtico. IVS: Índice de volumen sistólico. Z: Impedancia ventrículo-arterial. IPE: Índice de pérdida de energía. AVA: Área valvular aórtica. Las insuficiencias aórtica y mitral contabilizadas son las de grado moderado y severo.  $p$ : valor de significación de la comparación múltiple.  $p(JT)$ : valor de significación de la prueba de tendencia de Jonckheere-Terpstra. Comparaciones *post hoc*: a)  $p=0,015$  respecto FB/GB; b)  $p=0,039$  respecto FB/GB; c)  $p=0,027$  respecto a FB/GA; d)  $p=0,037$  respecto FB/GB; e)  $p=0,042$  respecto a FB/GB; f)  $p<0,001$  respecto a FB/GB; g)  $p=0,038$  respecto a FB/GA; h)  $p<0,001$  respecto a FB/GA; i)  $p=0,030$  respecto a FB/GB; j)  $p=0,005$  respecto a FB/GA; k)  $p=0,007$  respecto a FB/GA; l)  $p<0,001$  respecto a FB/GA; m)  $p<0,001$  respecto a FB/GB; n)  $p<0,001$  respecto a FB/GA; o)  $p<0,001$  respecto a FB/GB; p)  $p<0,001$  respecto a FN/GA; q)  $p<0,001$  respecto a FB/GA; r)  $p<0,001$  respecto a FB/GB; s)  $p<0,001$  respecto a FB/GA; t)  $p<0,001$  respecto a FB/GB; u)  $p=0,014$  respecto a FN/GA; v)  $p<0,001$  respecto a FB/GA; w)  $p=0,006$  respecto a FB/GA; x)  $p=0,047$  respecto a FB/GB; y)  $p<0,001$  respecto a FB/GB.

Con el empleo de los datos anatómicos del ETE-3D para determinar por medición directa mediante planimetría el área de sección transversal del TSVI y el cálculo del volumen latido sin asunciones geométricas, se procedió a reclasificar a los pacientes en función del gradiente medio e índice de volumen sistólico con los mismos valores de corte. Con esta técnica 39 pacientes fueron encuadrados en la clase FN/GB, 105 casos en el grupo FN/GA, 43 pacientes en el grupo FB/GA, mientras que los restantes 51 fueron clasificados como FB/GB. La Tabla 19 muestra las características clínicas, y la Tabla 20 las características ecocardiográficas de los pacientes de cada una de las clases de la clasificación, con los estadísticos de comparación.

**Tabla 19: Características clínicas de los pacientes con estenosis aórtica severa en función de las cuatro categorías según flujo y gradiente establecidas con la valoración anatómica ETE-3D**

|  | FN/GB<br>(n=39)    | FN/GA<br>(n=105)   | FB/GA<br>(n=43)    | FB/GB<br>(n=51) | <i>p</i> | <i>p (JT)</i> |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|----------|---------------|
| Edad (años)                              | 75,6 <sup>a</sup>  | 79,0               | 80,5               | 77,8            | 0,012    | 0,190         |
| Sexo varón                               | 51,3% <sup>b</sup> | 43,8% <sup>c</sup> | 16,3% <sup>d</sup> | 51,0%           | 0,001    | 0,314         |
| Peso (kg)                                | 70,5               | 72,3               | 71,7               | 74,6            | 0,532    | 0,121         |
| Altura (cm)                              | 160,1              | 159,7              | 157,7              | 160,8           | 0,312    | 0,836         |
| SC (m <sup>2</sup> )                     | 1,74               | 1,75               | 1,73               | 1,78            | 0,421    | 0,340         |
| FC (lpm)                                 | 70,6               | 72,5               | 73,0               | 77,9            | 0,104    | 0,010         |
| PAS (mm Hg)                              | 134,5              | 140,1              | 133,8              | 131,9           | 0,242    | 0,186         |
| PAD (mm Hg)                              | 72,1               | 71,8               | 73,5               | 73,2            | 0,940    | 0,811         |
| Empleo de sedación                       | 66,7%              | 69,5%              | 65,1%              | 54,9%           | 0,353    | 0,159         |
| Comorbilidad                             | 61,5%              | 43,8%              | 34,9%              | 51,0%           | 0,088    | 0,111         |
| Cardiopatía isquémica                    | 25,6%              | 7,6%               | 11,6%              | 9,8%            | 0,043    | 0,295         |
| Fibrilación/ <i>flutter</i><br>auricular | 23,1%              | 22,9% <sup>e</sup> | 25,6%              | 49,0%           | 0,007    | 0,005         |

**Tabla 19:** Abreviaturas iguales a las de la *Tabla 17*. Comparaciones *post hoc*: a)  $p=0,010$  respecto a FB/GA; b)  $p=0,001$  respecto a FB/GA; c)  $p=0,002$  respecto a FB/GA; d)  $p=0,001$  respecto a FB/GB; e)  $p=0,002$  respecto a FB/GB.

**Tabla 20: Características ecocardiográficas de los pacientes con estenosis aórtica severa en función de las cuatro categorías según flujo y gradiente establecidas con la valoración anatómica ETE-3D**

|  | FN/GB<br>(n=39)    | FN/GA<br>(n=105)   | FB/GA<br>(n=43)    | FB/GB<br>(n=51)     | <i>p</i> | <i>p (JT)</i> |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------|---------------|
| SIV (mm)                               | 13,3               | 14,0 <sup>a</sup>  | 14,4 <sup>b</sup>  | 14,3                | 0,004    | 0,327         |
| PPVI (mm)                              | 12,1               | 12,7               | 12,3               | 13,2                | 0,034    | 0,666         |
| DTDVI (mm)                             | 46,6               | 45,3               | 41,2               | 46,3                | 0,140    | 0,184         |
| DTSVI (mm)                             | 30,6               | 29,4               | 27,8               | 31,8                | 0,457    | 0,643         |
| GPR (%)                                | 55,8               | 55,6 <sup>c</sup>  | 60,2               | 61,9                | 0,035    | 0,221         |
| FEVI (%)                               | 54,3               | 61,4 <sup>d</sup>  | 58,6               | 51,2                | 0,004    | 0,138         |
| VAI (ml)                               | 73,9               | 77,0               | 68,0               | 67,1                | 0,842    | 0,784         |
| E (cm/s)                               | 99,9               | 97,1               | 98,8               | 99,3                | 0,062    | 0,009         |
| A (cm/s)                               | 83,6               | 121,4              | 114,4              | 96,5                | 0,132    | 0,915         |
| E' (cm/s)                              | 4,1                | 3,6                | 3,3                | 4,2                 | 0,136    | 0,670         |
| E/E'                                   | 30,2               | 30,7               | 34,4               | 21,8                | 0,623    | 0,963         |
| Diámetro TSVI ETT (mm)                 | 19,7               | 20,1 <sup>e</sup>  | 18,6               | 20,0                | 0,019    | 0,211         |
| Área TSVI ETE-3D (cm <sup>2</sup> )    | 3,4 <sup>f</sup>   | 3,4 <sup>g</sup>   | 2,8 <sup>h</sup>   | 3,2                 | <0,001   | <0,001        |
| Válvula aórtica bicúspide              | 10,3%              | 11,4%              | 11,6%              | 9,8%                | 0,918    | 0,929         |
| Válvula aórtica reumática              | 7,7%               | 3,8%               | 4,7%               | 7,8%                | 0,416    | 0,798         |
| Grado de calcificación                 | 2,7                | 2,8                | 3,1 <sup>i</sup>   | 2,4                 | 0,049    | 0,301         |
| Insuficiencia aórtica                  | 51,3%              | 45,7%              | 25,6%              | 31,4%               | 0,006    | 0,008         |
| Insuficiencia mitral                   | 12,8%              | 13,3%              | 18,6%              | 15,7%               | 0,297    | 0,504         |
| Z (mm Hg/ml/m <sup>2</sup> )           | 4,59 <sup>j</sup>  | 4,47 <sup>k</sup>  | 6,40 <sup>lm</sup> | 5,87                | <0,001   | <0,001        |
| IPE (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) | 0,522 <sup>n</sup> | 0,461 <sup>o</sup> | 0,321 <sup>p</sup> | 0,545 <sup>qr</sup> | <0,001   | 0,003         |
| AVA ETE-3D (cm <sup>2</sup> )          | 0,71 <sup>s</sup>  | 0,64 <sup>tu</sup> | 0,56 <sup>v</sup>  | 0,74 <sup>w</sup>   | <0,001   | <0,001        |

**Tabla 20:** Abreviaturas igual que las de la *Tabla 18*. Comparaciones *post hoc*: a)  $p=0,012$  respecto a FB/GB; b)  $p=0,011$  respecto a FB/GB; c)  $p=0,028$  respecto a FB/GA; d)  $p=0,003$  respecto a FB/GB; e)  $p=0,009$  respecto a FB/GA; f)  $p<0,001$  respecto a FB/GA; g)  $p<0,001$  respecto a FB/GA; h)  $p=0,002$  respecto a FB/GB; i)  $p=0,031$  respecto a FB/GB; j)  $p<0,001$



respecto a FB/GB; k)  $p < 0,001$  respecto a FB/GB; l)  $p < 0,001$  respecto a FN/GB; m)  $p < 0,001$  respecto a FN/GA; n)  $p = 0,001$  respecto a FN/GA; o)  $p < 0,001$  respecto a FB/GA; p)  $p < 0,001$  respecto a FN/GB; q)  $p < 0,001$  respecto a FB/GA; r)  $p = 0,036$  respecto a FN/GA; s)  $p = 0,012$  respecto a FN/GA; t)  $p < 0,001$  respecto a FB/GA; u)  $p < 0,033$  respecto a FB/GB; v)  $p < 0,001$  respecto a FN/GB; w)  $p < 0,001$  respecto a FB/GA.

El estudio de la concordancia entre los métodos ecocardiográficos transtorácico y transesofágico tridimensional para la clasificación de los pacientes en función en las cuatro categorías posibles en función del flujo y el gradiente medio tuvo un índice *kappa* ponderado de 0,66899 (IC 95% 0,5765 a 0,7614) en virtud de la distribución de la Tabla 21. El cambio de categorías de los pacientes se describe pormenorizadamente en la Figura 17.

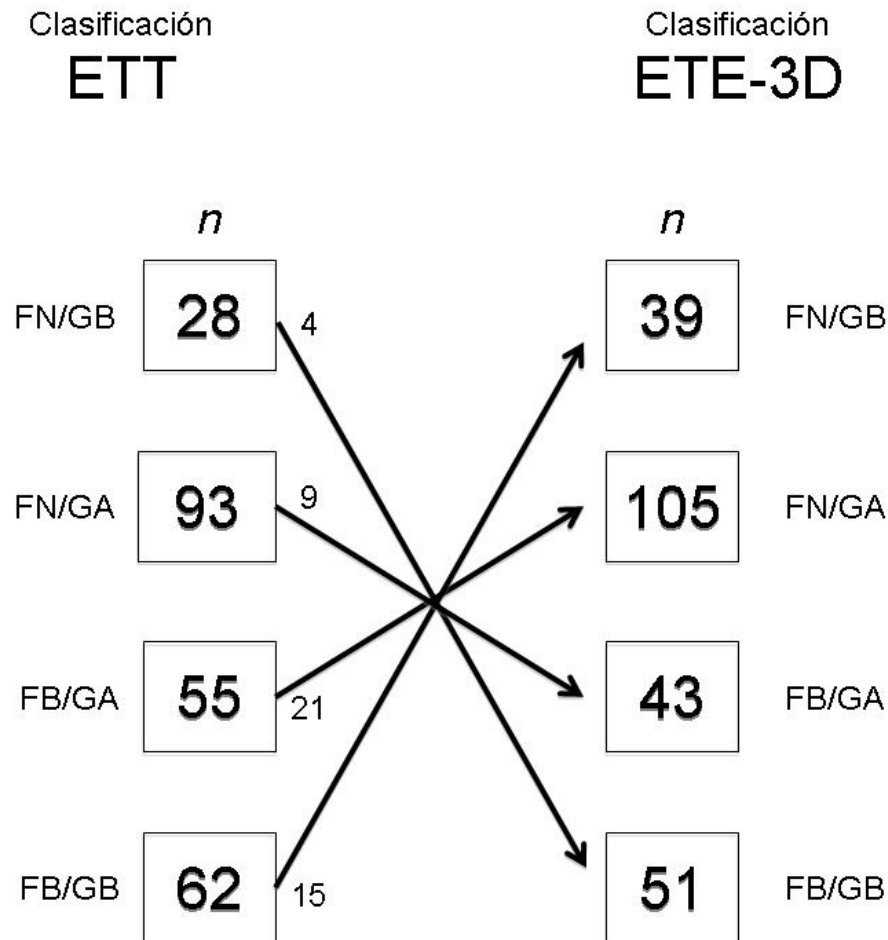
**Tabla 21: Distribución de los acuerdos en la categorización de la estenosis aórtica en función del flujo y del gradiente con la técnicas transtorácica habitual y con el empleo de la información anatómica del ecocardiograma transesofágico tridimensional**

Clasificación de la estenosis aórtica severa según flujos y gradientes (Técnica mixta)

| Clasificación de la estenosis aórtica severa según flujos y gradientes (ETT) |       | FN/GB | FN/GA | FB/GA | FB/GB | Total |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|  | FN/GB | 24    | 0     | 0     | 4     | 28    |
|  | FN/GA | 0     | 84    | 9     | 0     | 93    |
|  | FB/GA | 0     | 21    | 34    | 0     | 55    |
|  | FB/GB | 15    | 0     | 0     | 47    | 62    |
|  | Total | 39    | 105   | 43    | 51    | 238   |

**Tabla 21:** Distribución de acuerdos y discrepancias en la clasificación de la estenosis aórtica severa en función del flujo y el gradiente medio por medio del método transtorácico habitual (ETT) y tomando el área transversal del tracto de salida del ventrículo izquierdo planimetrada directamente en el estudio transesofágico tridimensional y los valores Doppler del estudio transtorácico (Técnica mixta).

**Figura 17: Cambios en la subclasificación de la estenosis aórtica severa en función del flujo transvalvular y el gradiente sistólico medio según la valoración transtorácica o transesofágica tridimensional del tracto de salida**



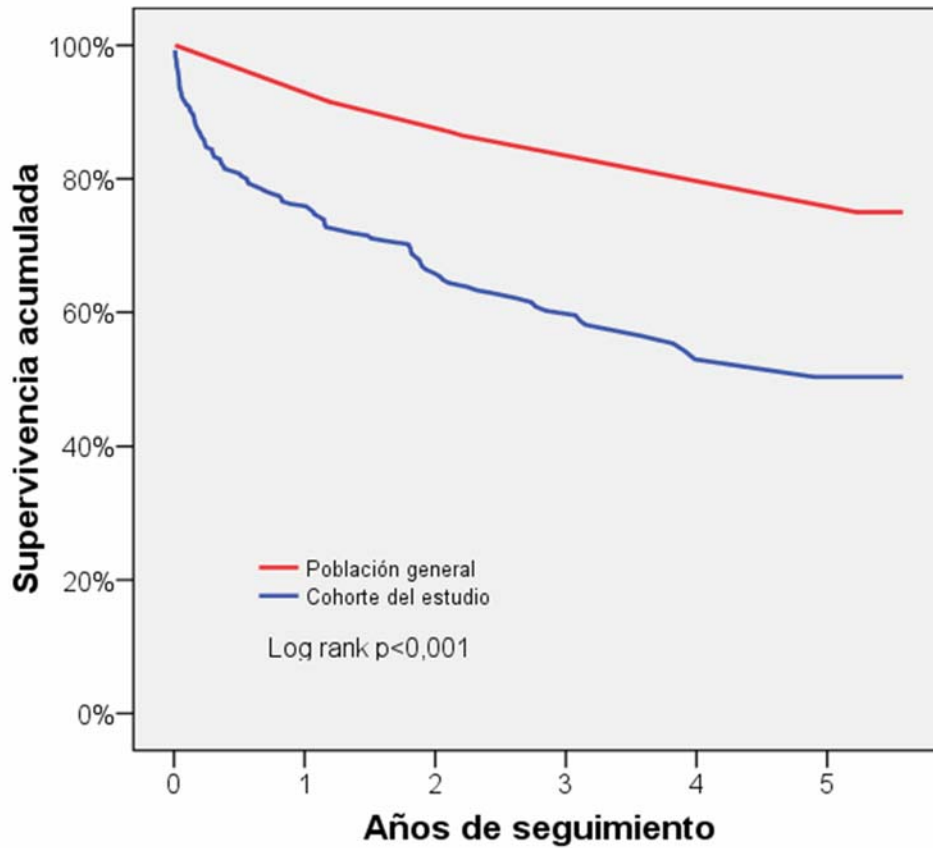
**Figura 17:** ETT: Ecocardiograma transtorácico; ETE-3D: Ecocardiograma transesofágico tridimensional; FN/GB: Flujo normal y gradiente bajo; FN/GA: Flujo normal y gradiente alto; FB/GA: Flujo bajo y gradiente alto; FB/GB: Flujo bajo y gradiente bajo. El número de pacientes de cada categoría de flujo y gradiente según la técnica diagnóstica se muestra enmarcado. Las flechas acompañadas de una cifra muestran el número de pacientes que cambiaron de categoría en función del tipo de exploración y el sentido del cambio.

### **5.6 Valor pronóstico de la planimetría valvular aórtica**

Se obtuvo datos completos de seguimiento de 280 (99,3%) de los 282 pacientes en los que se pudo practicar la planimetría valvular aórtica mediante ETE-3D. En los 5,58 años de seguimiento se registraron 109 fallecimientos (39,9% de los 280 pacientes), con un tiempo medio de supervivencia de 3,46 años (IC 95% 3,18 a 3,75 años). En la regresión de Cox, los pacientes de la cohorte del estudio tuvieron un riesgo relativo (RR) de muerte por cualquier causa 3,96 veces mayor (IC 95% 2,68-5,87) respecto a la población general de la Región de Murcia emparejada por edad y sexo con los pacientes incluidos en el estudio.

La Figura 18 muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier de la población de estudio comparada con la supervivencia prevista para la población general de la Región de Murcia con la misma distribución de edad y sexo que la cohorte del estudio, que tiene una mortalidad estimada del 25,0% en el mismo tiempo de seguimiento, y con tiempo medio de supervivencia de 4,99 años (IC 95% 4,80-5,18). La prueba *log rank* muestra diferencias significativas entre la tasa de supervivencia de las dos cohortes ( $p < 0,0001$ ).

**Figura 18: Curvas de supervivencia de la cohorte del estudio y de la población general de Murcia**

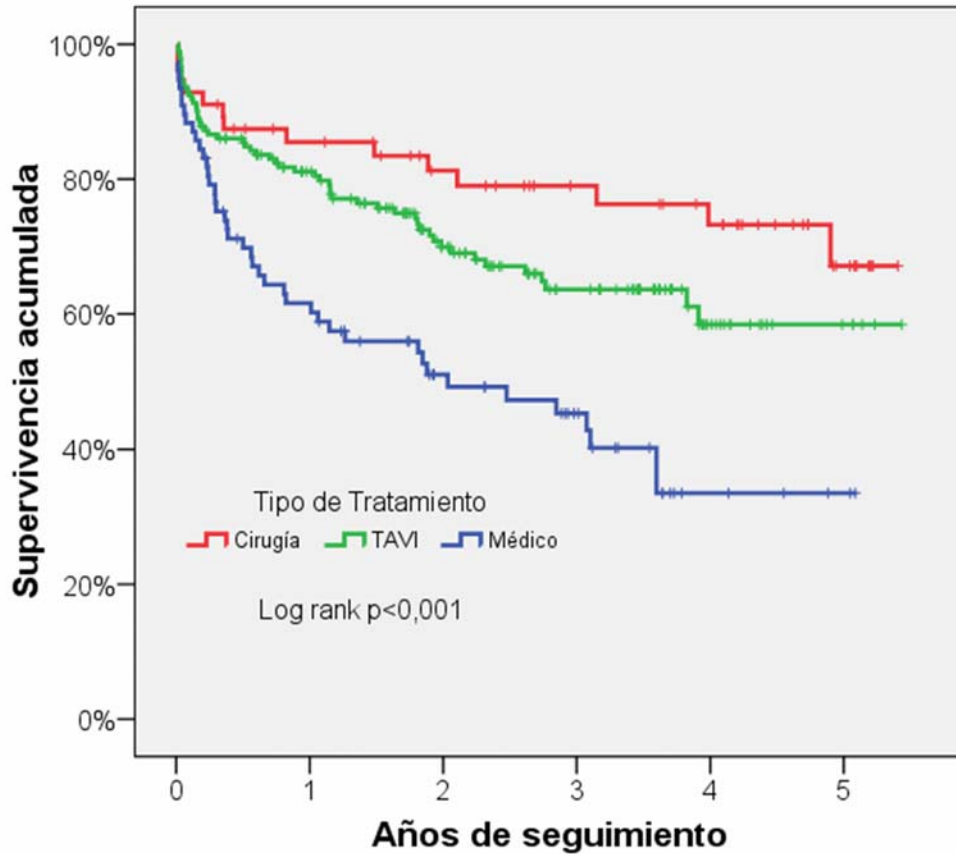


**Figura 18:** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes evaluados y la prevista en la población de la Región de Murcia, emparejada por edad y sexo con la muestra del estudio. La población general (línea roja) tiene significativamente menor tasa de mortalidad que los pacientes con estenosis aórtica estudiados con ecocardiografía transesofágica tridimensional (línea azul).

El tratamiento aplicado se eligió individualmente según el criterio clínico de sus médicos responsables y por consenso dentro del equipo que componen cirujanos, cardiólogos intervencionistas y clínicos. 157 pacientes (56,07%) fueron tratados de forma percutánea con TAVI; 52 (18,57%) fueron sometidos a cirugía cardiaca para implante de prótesis aórtica; Los 74 (26,43%) restantes recibieron tratamiento médico sin sustitución valvular aórtica. En la Figura 19 se ilustra las tasas de supervivencia en función del tipo de tratamiento, que mostraron diferencias significativas entre los tres tipos de modalidad terapéutica aplicada (*Log Rank* de Mantel-Cox  $p=0.00014$ ).

El tratamiento elegido dependió del riesgo perioperatorio estimado y las comorbilidades de cada paciente. La variable EuroScoreII se relacionó significativamente ( $p=0,009$ ) con una mayor mortalidad en la regresión de Cox; el RR estimado por cada punto de EuroScoreII fue de 1,032 (IC 95% 1,008-1,057). En la regresión de Cox multivariable que incluía el impacto en la mortalidad de la modalidad de tratamiento ajustado por EuroScoreII, no se alcanzó diferencias estadísticamente significativas entre el reemplazo valvular aórtico quirúrgico o con TAVI. En cambio, el tratamiento médico de la estenosis aórtica sí se asoció con una mayor tasa de mortalidad respecto al recambio valvular quirúrgico, con un RR de 2,841 (IC 95% 1,530-5,274). La puntuación de riesgo EuroScoreII mantuvo la significación estadística en la predicción de la mortalidad. La Tabla 22 muestra el resumen de los resultados de la regresión de Cox.

**Figura 19: Curvas de supervivencia de los pacientes del estudio en función de la modalidad de tratamiento aplicada**



**Figura 19:** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes incluidos en el estudio en función del tratamiento recibido según la elección clínica. La curva de supervivencia de los pacientes sometidos a recambio valvular aórtico se muestra en rojo. En verde está representada la curva correspondiente a los pacientes que fueron sometidos a TAVI, mientras que el trazo azul muestra la supervivencia de los pacientes tratados de forma médica.

**Tabla 22: Impacto del tipo de tratamiento ajustado por riesgo operatorio en la mortalidad observada en los pacientes del estudio**

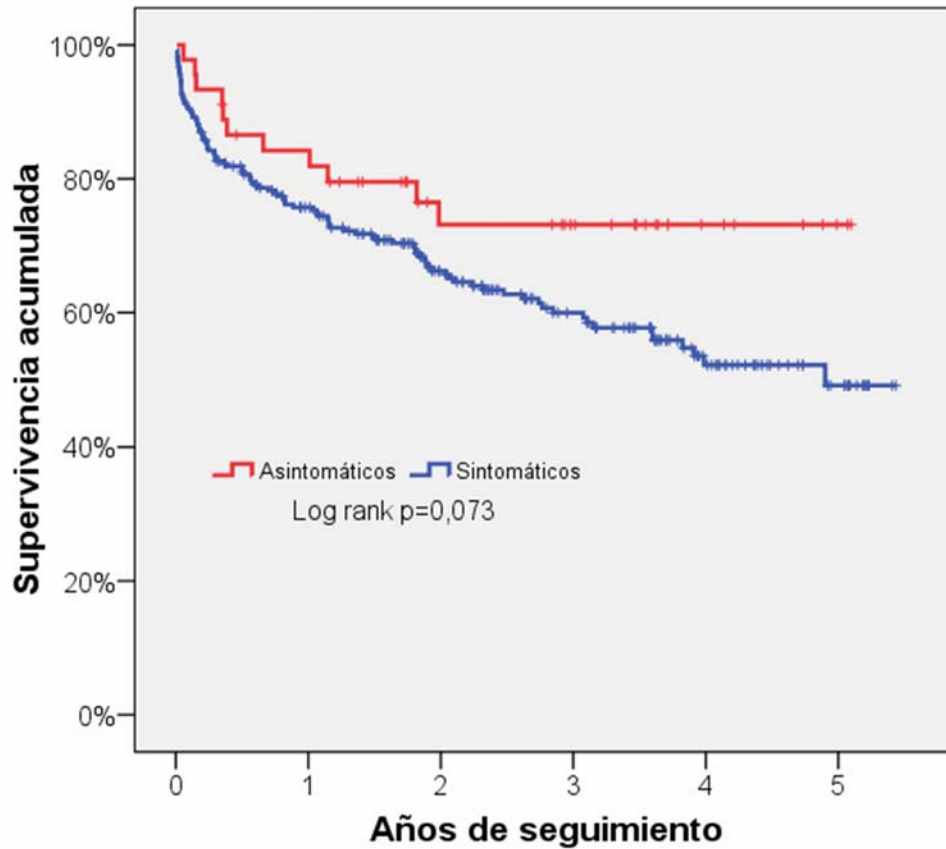
| <b>Modelo de regresión múltiple de Cox</b> |          |                     |
|--|----------|---------------------|
| <b>Variable predictora</b>                 | <b>P</b> | <b>RR (IC 95%)</b>  |
| Tratamiento                                |          |                     |
| <i>Cirugía (referencia)</i>                | <0,001   |                     |
| <i>TAVI</i>                                | 0,444    | 1,277 (0,683-2,389) |
| <i>Tratamiento médico</i>                  | 0,001    | 2,841 (1,530-5,274) |
| EuroScore II                               | 0,004    | 1,037 (1,011-1,063) |

**Tabla 22:** Resultados de la regresión de Cox multivariable para la comparación de las tasas de mortalidad. En la variable categórica “tratamiento” se toma como referencia el tratamiento quirúrgico convencional y los riesgos relativos (RR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se refieren a la categoría de referencia.

La presencia de síntomas en los pacientes con estenosis aórtica mostró una tendencia no significativa hacia una mayor tasa de mortalidad, como muestran las curvas de Kaplan-Meier de la Figura 20 (*log rank* p=0,073). El RR de la presencia de síntomas según la regresión de Cox fue de 1,753 (IC 95% 0,941-3,266).



**Figura 20: Curvas de supervivencia en función de la presencia de algún síntoma atribuido a la estenosis aórtica**

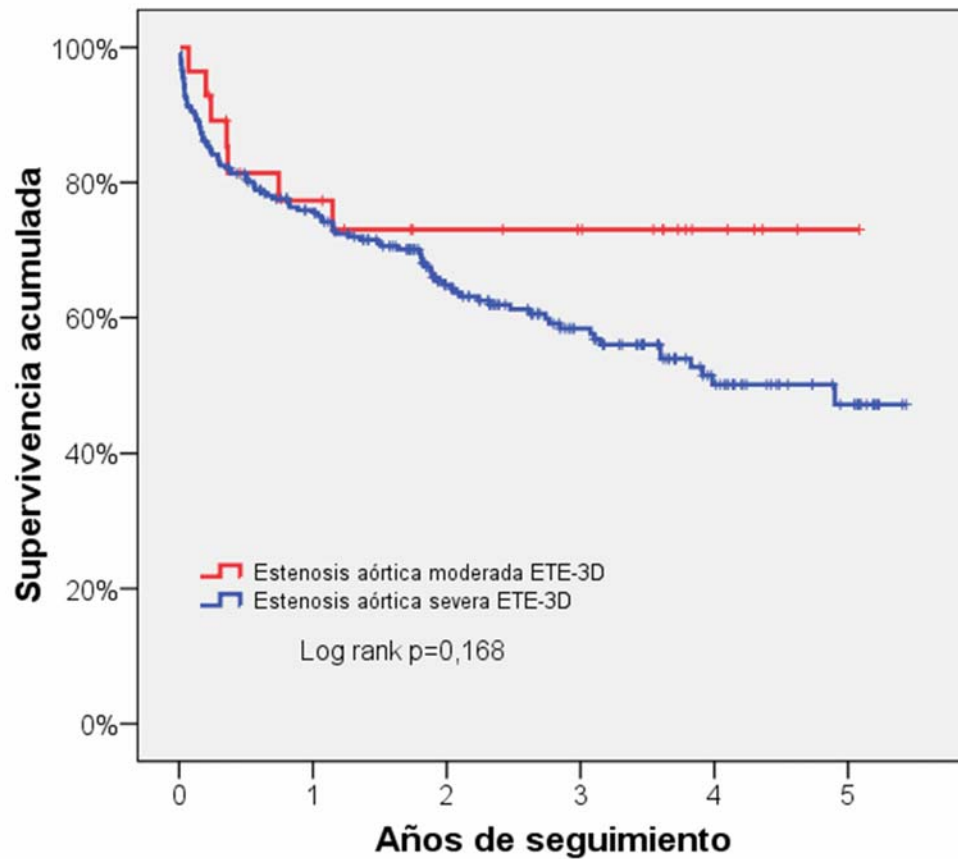


**Figura 20:** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes incluidos en el estudio en función la presencia de algún síntoma atribuido a la estenosis aórtica. La curva de supervivencia de los pacientes asintomáticos se muestra en rojo. El trazo azul muestra la supervivencia de los pacientes con algún síntoma. Las tasas de mortalidad no llegan a alcanzar diferencias estadísticamente significativas (*log rank*  $p=0,073$ ).

Si se establece la severidad de la estenosis aórtica según el área anatómica planimetrada ( $AVA < 1\text{cm}^2$ ) con ETE-3D como una variable binomial, se observa que la mortalidad de los pacientes con estenosis aórtica severa no mostró diferencias significativas respecto a los pacientes con estenosis moderada. La Figura 21 ilustra esta comparación de las tasa de mortalidad en el método de Kaplan-Meier (*log rank*  $p=0,168$ ). La estenosis aórtica fue moderada según la planimetría 3D en 28 casos. Respecto a éstos, los pacientes con estenosis aórtica severa mostraron un  $RR=1,703$  (IC 95% 0,791-3,664) en la tasa de mortalidad de la regresión de Cox.

La Tabla 23 describe las estimaciones del riesgo de la tasa de mortalidad en función del área valvular aórtica planimetrada en el ETE-3D, la escala EuroScoreII, presencia de síntomas y tratamiento médico del caso. Tanto en los diferentes modelos con una variable y en el modelo con las cuatro variables, la regresión de Cox muestra una mayor tasa de mortalidad en función del grado anatómico de la estenosis aórtica, riesgo EuroScoreII y con la ausencia de reemplazo valvular aórtico. El estado sintomático no alcanzó la significación en el análisis simple ni en el multivariable.

**Figura 21: Curvas de supervivencia en función de la severidad de la estenosis aórtica según el criterio de área valvular**



**Figura 21:** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes incluidos en el estudio en función la severidad de la estenosis aórtica tomando como punto de corte el área planimetrada en ecocardiograma transesofágico tridimensional por debajo de  $1 \text{ cm}^2$ . La curva roja muestra la supervivencia de los pacientes con estenosis aórtica moderada. La supervivencia de los pacientes con estenosis aórtica severa está representada por la curva azul. Las tasas de mortalidad no alcanzan diferencias estadísticamente significativas (*log rank*  $p=0,168$ ).

**Tabla 23: Estimación de las razones de riesgo de muerte en la población del estudio con regresión de Cox simple y multivariable**

| <b>Modelos de regresión de Cox simple</b>  |          |                     |
|--|----------|---------------------|
| <b>Variable predictora</b>                 | <b>P</b> | <b>RR (IC 95%)</b>  |
| AVA ETE-3D                                 | <0,001   | 1,741 (1,275-2,378) |
| EuroScoreII                                | 0,007    | 1,033 (1,009-1,057) |
| Presencia de síntomas                      | 0,077    | 1,753 (0,941-3,266) |
| Tratamiento médico                         | <0,001   | 2,261 (1,542-3,315) |
| <b>Modelo de regresión de Cox múltiple</b> |          |                     |
| <b>Variable predictora</b>                 | <b>P</b> | <b>RR (IC 95%)</b>  |
| AVA ETE-3D                                 | <0,001   | 1,883 (1,377-2,576) |
| EuroScoreII                                | 0,020    | 1,030 (1,005-1,056) |
| Presencia de síntomas                      | 0,118    | 1,669 (0,878-3,172) |
| Tratamiento médico                         | <0,001   | 2,895 (1,939-4,322) |

**Tabla 23:** Predictores de mortalidad en los pacientes del estudio. La parte superior de la tabla refleja los resultados del análisis simple de la regresión de Cox. En la parte inferior se muestra el análisis multivariable correspondiente. AVA ETE-3D: Área valvular aórtica planimetrada en el ecocardiograma transesofágico tridimensional; en este caso el riesgo se expone invertido respecto a los valores de área valvular.

## 6. Discusión

Este estudio describe la implementación en la práctica clínica de la ETE-3D en tiempo real para la evaluación de estenosis valvular aórtica significativa en una población representativa de los pacientes con estenosis aórtica remitidos para ecocardiografía transesofágica. En nuestro caso, se trata de una población anciana con una edad mediana de 79 años y medio en la que varones y mujeres están bien representados. Casi la mitad de los pacientes tenían enfermedad significativa de otros órganos o sistemas, pero sólo el 11,7% de la muestra presentaba cardiopatía isquémica concomitante, que contrasta con el valor de otras series que tienen prevalencias de 17%<sup>20</sup>, 30%<sup>22</sup> y hasta 75%<sup>21</sup>. La enfermedad coronaria muestra un rango amplio de prevalencias en función de la población de los estudios<sup>118</sup>. Probablemente la relativa baja prevalencia de cardiopatía isquémica en nuestro grupo de pacientes se deba a la elección de unos criterios diagnósticos restrictivos en los métodos, que exigían antecedente de infarto de miocardio o lesiones coronarias significativas demostradas en un estudio coronariográfico.

La población del estudio está formada en una gran proporción por pacientes con estenosis aórtica de grado severo, si bien, según los criterios de inclusión eran candidatos a entrar en el estudio los pacientes con estenosis aórtica de grado moderado y severo. El área valvular media medida con la ecuación de continuidad en la muestra fue 0,71 cm<sup>2</sup>, y la planimetrada con ETE-3D de 0,69 cm<sup>2</sup> (Tabla 1). De hecho, en torno al 89% de los pacientes cumplían el criterio de estenosis aórtica de grado severo según el área valvular (Tabla 4). Este hecho puede reflejar un sesgo de selección en función del patrón de derivación de pacientes con estenosis aórtica a ecocardiografía transesofágica. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio lo

fueron exclusivamente para valoración tridimensional de la válvula aórtica, que en el periodo de estudio representaba una técnica emergente y pendiente de validación clínica, sino para tomar decisiones en relación con la valvulopatía aórtica o con otras enfermedades acompañantes. Especialmente se ha de reseñar que 157 pacientes del total (56,07%) fueron tratados con TAVI, que es una técnica reservada a pacientes con estenosis aórtica severa sintomática y con riesgo quirúrgico alto<sup>7, 59</sup>. En la selección de pacientes para TAVI, el ecocardiograma transesofágico ha sido la primera técnica recomendada para la valoración del tamaño y morfología del anillo valvular aórtico<sup>119</sup>. Por tanto, una gran parte de los pacientes remitidos eran de entrada candidatos a TAVI, lo que explicaría no sólo la alta proporción de pacientes con estenosis aórtica de grado severo, sino también la elevada edad media de la población y la frecuente presencia de comorbilidades.

No se registraron complicaciones mayores en relación con la ecocardiografía transesofágica tridimensional, en concordancia con la baja tasa de complicaciones descritas con la técnica<sup>120, 121</sup>, si bien, de acuerdo con el protocolo del estudio, no se incluyó a los pacientes en los que no se consiguió la intubación esofágica o en los que por mala tolerancia no se obtuvo ninguna imagen, aunque fuese de mala calidad. El haber excluido del estudio a los pacientes a los que no se llegó a registrar ninguna imagen cardiaca puede haber infraestimado hipotéticamente el riesgo de complicaciones de la técnica.

### **6.1 Factibilidad de la planimetría valvular aórtica**

La planimetría del área valvular aórtica con la técnica ETE-3D fue posible en el 91,9% de los casos de una muestra grande que representa la práctica clínica habitual de un Laboratorio de Ecocardiografía de un hospital de referencia regional.

La factibilidad global en nuestra institución<sup>122</sup> es algo menor que la de los estudios de nuestro grupo con pacientes seleccionados<sup>82, 123</sup>, y que la de otros investigadores<sup>72</sup>. La Tabla 24 resume los estudios publicados en los que la factibilidad de la planimetría aórtica con ETE-3D se ha referido.

**Tabla 24: Estudios sobre factibilidad de la planimetría del área valvular en la estenosis aórtica mediante ETE-3D en tiempo real**

| <b>Autores</b>                                 | <b>Año</b> | <b>n</b> | <b>Factibilidad</b> | <b>Comentarios</b>  |
|--|------------|----------|---------------------|---|
| de la Morena <i>et al</i> <sup>82</sup> .      | 2010       | 59       | 94,9%               | Experiencia preliminar de nuestro centro con pacientes seleccionados                                |
| Nakai <i>et al</i> <sup>72</sup> .             | 2010       | 60       | 95,0%               | Estudio de la traslación del plano valvular aórtico a lo largo del ciclo cardiaco                   |
| Saitoh <i>et al</i> <sup>85</sup> .            | 2012       | 42       | 95,2%               | Estudio enfocado a la valoración ETE-3D del TSVI (subgrupo con planimetría)                         |
| Furukawa <i>et al</i> <sup>124</sup> .         | 2012       | 25       | 100,0%              | Comparación con planimetría ETE-2D  |
| González-Cánovas <i>et al</i> <sup>123</sup> . | 2013       | 63       | 96,8%               | Pacientes con estenosis aórtica severa y bajo gradiente paradójico                                  |
| Saura <i>et al</i> <sup>122</sup> .            | 2014       | 307      | 91,9%               | Población total de esta tesis que incluye pacientes otros dos estudios citados <sup>82, 123</sup> . |

**Tabla 24:** Recapitulación de los estudios con información sobre la factibilidad de la planimetría aórtica con ETE-3D en tiempo real. Año: Publicación del estudio. *n*: tamaño de la muestra.

La menor factibilidad en nuestra muestra total respecto a la mayoría de los estudios inicialmente publicados (incluidos subgrupos de nuestra propia muestra) probablemente refleje por un lado la inclusión de pacientes menos seleccionados que en los estudios preliminares<sup>72, 82</sup> conforme la técnica se ha ido implementando

en nuestra unidad clínica, pese al teórico aumento de la experiencia y habilidad de los operadores. Por otro lado algunos estudios han contado con criterios de selección estrictos<sup>123</sup>. La factibilidad de la planimetría con la tecnología tridimensional transtorácica, que también emplea una sonda matricial, oscila en la literatura entre el 91,7% y el 100%<sup>79-81, 125</sup>.

En el estudio de los motivos de fracaso de la planimetría con ETE-3D se probó la relación simple con cada una de las variables clínicas y ecocardiográficas del estudio. La Tabla 3 muestra los modelos de regresión simple de las asociaciones con un valor de significación estadística  $p \leq 0,1$ . Las únicas variables que tuvieron una significación estadística por debajo de 0,05 fueron el grado de calcificación valvular aórtica, el sexo varón y la presencia de una morfología bicúspide de la válvula aórtica. Al analizar de forma conjunta las tres variables en un modelo de regresión logística múltiple, se encontró que solamente el grado de calcificación valvular aórtica seguía teniendo una asociación estadísticamente significativa con la impracticabilidad de la planimetría valvular aórtica. Bien es cierto que la asociación en la regresión múltiple del sexo ( $p=0,051$ ) y de la válvula aórtica bicúspide ( $p=0,055$ ) es sólo marginalmente no significativa, pero ha de tenerse en cuenta que el número de “eventos” (fallo de la medida) es muy ajustado para un modelo multivariante con tres predictores y la potencia es límite. La prueba bondad del ajuste es aceptable ( $p=0.675$ ), pero debe ser tomado con cautela porque el test de Hosmer-Lemeshow funciona mal para variables categóricas. Lo que sí es indudable es que en nuestra muestra la calcificación valvular se asocia con el sexo varón en concordancia con la literatura<sup>126</sup> y con la presencia de válvula aórtica bicúspide, también de acuerdo con la fisiopatología de la valvulopatía bicúspide<sup>24, 59</sup> y la evidencia en poblaciones sometidas a tomografía computerizada<sup>127</sup>. El sexo y la



válvula aórtica bicúspide podrían ser considerados como clásicos factores de confusión<sup>128</sup> respecto al calcio en la factibilidad de la planimetría aórtica en el ETE-3D.

Finalmente, dado que el nuestro es un estudio que reclutaba a los pacientes con ecocardiografía, se ha de considerar que en la muestra no están representados los pacientes con estenosis aórtica no candidatos a ecocardiografía transesofágica y los pacientes en los que la intubación esofágica fue imposible por cualquier motivo. De esta forma, la factibilidad ha de ser interpretada desde una perspectiva ecocardiográfica y no desde una amplia perspectiva clínica.

## ***6.2 Fiabilidad de las medidas tridimensionales respecto a la ecuación de continuidad***

### **Planimetría del área valvular con ETE-3D**

La concordancia entre el valor de AVA calculado con la ecuación de continuidad con ETT y con planimetría ETE-3D obtuvo un valor de CCI de 0,848, que puede considerarse como “buena” (pero no “muy buena”) de acuerdo con los criterios de valoración propuestos por Fleiss<sup>129</sup>. La medida con ETE-3D produjo una mínima infraestimación media del AVA (de apenas 0,0178 cm<sup>2</sup>), pero con un intervalo de confianza mayor de 0,6 cm<sup>2</sup>, que desde el punto de vista clínico podría ser considerado relevante. Mediante la regresión de Bablok-Passing se puede estimar que el valor esperado del AVA planimetrada en el ETE-3D es 0,13 cm<sup>2</sup> menor que la calculada con la ecuación de continuidad. Sin embargo, desde el punto de vista teórico, la planimetría debería haber obtenido valores mayores de área valvular aórtica, porque mide el área anatómica que por efecto de constricción del flujo es mayor que el área hemodinámica efectiva medida con la ecuación de

continuidad<sup>49</sup>. La infraestimación del área valvular aórtica estimada con planimetría ETE-3D respecto a la ecuación de continuidad con ecocardiografía transtorácica o con la planimetría transesofágica bidimensional se reproduce de forma consistente en los trabajos de otros grupos<sup>72, 85, 124</sup>. Por el contrario la tomografía computerizada de rayos X, una técnica con resolución espacial excelente, no muestra esta desviación sistemática<sup>130</sup>. Se puede especular que los motivos de la inesperada infraestimación del AVA por parte del ETE-3D se podría deber a limitaciones en la resolución temporal, en la resolución espacial y a los cambios hemodinámicos durante el estudio transesofágico.

Los ajustes de la adquisición se optimizaron para obtener una frecuencia de adquisición de al menos 20 imágenes por segundo. Aunque el periodo en el que la válvula aórtica se encuentra abierta es mayor que la resolución temporal de la técnica, y aunque el fotograma mesosistólico de máxima apertura fue escogido manualmente por el operador en el postprocesado, es posible que la máxima apertura de la válvula aórtica a lo largo de toda la sístole no hubiera sido registrada, y que la planimetría se hubiese practicado con una excursión sistólica incompleta de las cúspides aórticas. No obstante, en el estudio de Fukurawa y colaboradores<sup>124</sup> se controló específicamente el tiempo de apertura máxima de la válvula aórtica, y estos autores restan importancia a la limitada resolución temporal en la leve infraestimación del área respecto a la técnica de referencia (planimetría bidimensional transesofágica en su caso). De hecho, la tomografía de computerizada de rayos X, una técnica con limitada resolución temporal, no infraestima el valor del AVA respecto a la ecuación de continuidad.

En cuanto a la resolución espacial, el ETE-3D en tiempo real obtiene un conjunto de datos que comprende un espacio piramidal en el que la resolución axial y la lateral son disímiles. La imagen es manipulada en la estación de trabajo para su reconstrucción en planos con la orientación espacial deseada. Ese plano oblicuo consta típicamente de líneas que no son ni paralelas ni perpendiculares al haz de ultrasonidos original. Por tanto la resolución espacial de la reconstrucción multiplanar es típicamente anisotrópica. Cada punto de la imagen tiene unas propiedades diferentes de resolución axial y lateral difícil de controlar. Por otro lado, la técnica está ideada para procurar una suerte de exploración “ecoscópica” tridimensional mediante la maximización de la relación señal/ruido, y los algoritmos informáticos de reconstrucción sacrifican en el proceso la resolución espacial estricta para optimizar la rapidez de computación y ofrecer además una imagen suavizada y con datos interpolados. Además la válvula aórtica estenótica está típicamente calcificada y las imágenes suelen ser de calidad limitada, con artefactos y sombras acústicas que dificultan la apreciación de los límites del orificio valvular.

Finalmente, dos tercios de los pacientes fueron sometidos a sedación farmacológica para la realización del estudio transesofágico. La sedación, y especialmente con propofol, puede inducir cambios en las resistencias vasculares y en la contractilidad miocárdica<sup>131-133</sup>, y dado que el AVA anatómica puede modificarse en función de cambios hemodinámicos<sup>7, 38, 49</sup>, no puede descartarse que sea motivo de disminución real del área valvular. Un hipotético enfoque para controlar el impacto de las condiciones hemodinámicas de un momento concreto podría haber sido la evaluación de los flujos y gradientes con Doppler transesofágico<sup>134</sup>. Sin embargo al plantear el estudio consideramos que el progresar a ventanas transgástricas profundas en el paciente consciente o sólo sedado

prolongaría el estudio e incrementaría sus molestias, para obtener determinaciones mediante Doppler del flujo transaórtico con una alineación incierta con el mismo, que difícilmente podría compararse con las medidas Doppler desde múltiples ventanas y orientaciones transtorácicas adoptadas en nuestro protocolo de acuerdo con las recomendaciones de práctica clínica<sup>49</sup>.

Si se aplica a los hallazgos del AVA según los dos métodos el punto de corte  $\leq 1\text{cm}^2$  para valorar de forma cualitativa la severidad de la estenosis aórtica se encuentra que el grado de acuerdo es moderado<sup>135</sup> (*kappa* 0,5534) con un acuerdo global del 91,3%.

### **Cuantificación del área valvular con técnicas mixtas ETT y ETE-3D**

Como quiera que una de las más importantes limitaciones de la ecuación de continuidad para el cálculo del AVA es la valoración anatómica transtorácica del TSVI y la estimación del volumen latido<sup>49</sup>, se ha intentado emplear la tecnología tridimensional transtorácica en tiempo real para aumentar la fiabilidad de la ecuación de continuidad, bien considerando la medida directa de la sección transversa del TSVI<sup>83</sup>, bien con métodos volumétricos de la eyección ventricular izquierda<sup>136, 137</sup>, e incluso con medidas Doppler tridimensionales<sup>138</sup>. Todos estos métodos tienen en común que intentan optimizar la medida del volumen latido y calcular el AVA en función de la integral velocidad-tiempo del Doppler continuo en la válvula aórtica. En nuestro caso intentamos probar dos estrategias que nos permitía la adquisición del conjunto de datos del complejo TSVI y válvula aórtica mediante ETE-3D: planimetrar directamente la sección transversa del TSVI y calcular esa misma sección asumiendo una geometría elíptica. Multiplicadas esas áreas por la integral velocidad-tiempo obtenida con Doppler pulsado en el TSVI se cuenta con un cálculo

del volumen de expulsión del ventrículo izquierdo con el que calcular el AVA. La ventaja de estos dos métodos es que la obtención y reconstrucción de las imágenes del TSVI es menos exigente desde el punto de vista técnico que la planimetría valvular directa, y podría ser una alternativa para la estimación de la severidad de la estenosis aórtica.

El primero de los métodos mixtos consistió en obtener el volumen latido con la integral velocidad-tiempo del TSVI multiplicada por el área de la sección transversa del mismo como ilustra la Figura 2. La factibilidad del cálculo del AVA mediante la planimetría del TSVI fue mayor que la de la planimetría directa del AVA (98,4% frente a 91,9%), y la concordancia de la medida fue también algo mayor (ICC 0,901 frente a 0,848) aunque sin separación significativa de los intervalos de confianza. Es notable que el AVA calculada con este método sea en promedio mayor que la obtenida con la ecuación de continuidad transtorácica, porque sigue un sentido contrario al del AVA planimetrada con ETE-3D, que en nuestra serie tendía a infraestimar la medida respecto al la ecuación de continuidad transtorácica. El valor *kappa* para la valoración cualitativa de la severidad de 0,535 es comparable al del grado de acuerdo moderado<sup>110</sup> que mostraban la planimetría valvular y la ecuación de continuidad.

El segundo de los métodos mixtos aplicados en este estudio consiste en identificar visualmente la forma de una elipse en la sección transversa del TSVI y medir manualmente los dos ejes (Figura 2) necesarios para el cálculo del área de la sección bajo esa asunción geométrica. Pudo obtenerse esta medida en el 98,1% de la población estudiada, con un ICC de 0,806 frente al método de la ecuación de continuidad exclusivamente transtorácico bidimensional, respecto al que esta

medida tridimensional sobreestimó levemente la medida del AVA con método totalmente transtorácico. La concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica desde punto de vista cualitativo también fue moderada ( $kappa$  0,56).

La medida precisa y fiable del TSVI es esencial para una adecuada cuantificación de la severidad de la estenosis aórtica mediante el método de continuidad<sup>53</sup>. La ecuación de continuidad descansa en la asunción de una perfecta circularidad de la sección transversa del TSVI, y que el diámetro anteroposterior obtenido desde la ventana paraesternal transtorácica permite su cálculo fidedigno. Pero esa sección es elíptica y el diámetro anteroposterior es menor que el lateral<sup>54</sup>,<sup>55</sup> y precisamente ese diámetro menor (eje menor de la elipse) es que habitualmente se obtiene con el ecocardiograma transtorácico. Además la medida se eleva al cuadrado para el cálculo del área por lo que cualquier error de la medida queda magnificado. La medida directa del área TSVI con planimetría o en función de su geometría elíptica obtiene de forma consistente valores mayores que las medidas derivadas de la medida lineal del diámetro anteroposterior<sup>54, 55, 83-86, 139</sup>, y su aplicación a la ecuación de continuidad resulta asimismo en mayores valores del AVA tanto si se aplica la técnica transtorácica tridimensional<sup>83, 84</sup> como si, como en nuestro caso, se emplea las medidas obtenidas con ETE-3D<sup>85, 86</sup>, o las obtenidas con otra técnica de imagen volumétrica diferente<sup>139</sup>.

Con ETE-3D, la planimetría directa del AVA y el cálculo con la ecuación de continuidad a partir de las medidas tridimensionales del TSVI muestran desviaciones de sentidos opuestos respecto a la medida clínica habitual con ecocardiograma transtorácico. Si la medida con ETE-3D del TSVI para su aplicación

a la ecuación de continuidad fuese la estrategia que mejor describe el AVA real, entonces la planimetría directa del AVA con ETE-3D estaría sobreestimando de forma notable la gravedad de la estenosis aórtica. No obstante, en ausencia de un patrón sólido de la medida, estas consideraciones son meramente especulativas.

La factibilidad de la medida tridimensional del TSVI con ETE-3D es mayor que la de la planimetría del AVA, es un procedimiento relativamente sencillo y tiene buena reproducibilidad. El uso de la medida del área de la sección transversa del TSVI con ETE-3D podría ser una estrategia útil para su aplicación clínica en pacientes en los que la medida transtorácica no sea posible o se considere poco fiable. En este estudio no contamos con un patrón de referencia del AVA, y se ha elegido el método clínico habitual, que pese a sus limitaciones cuenta con información pronóstica consolidada<sup>7, 38, 49</sup>. En ausencia de criterio de verdad, no podemos juzgar cuál de las dos técnicas ETE-3D de valoración de la estenosis aórtica (que muestran desviaciones divergentes respecto a la ecuación de continuidad transtorácica) es la que más se acerca al área valvular real y si mejora la medida del estándar clínico.

### ***6.3 Concordancia en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica según los criterios de área planimetrada y gradiente medio***

El AVA planimetrada con ETE-3D y el gradiente medio sistólico no fueron concordantes en el grado de severidad de la estenosis aórtica en el 37,6% de los pacientes. La proporción de casos discordantes fue significativamente mayor en el grupo con FEVI deprimida (45,7%) que en el grupo con FEVI normal (33,7%). Esta diferencia está de acuerdo con la visión clásica de pacientes con estenosis aórtica severa y bajo gradiente secundario a disfunción sistólica<sup>63</sup>. Pero las inconsistencias

en los criterios de gradación de la estenosis aórtica en función del área y el gradiente sistólico han sido descritas en pacientes con función sistólica aparentemente normal, evaluados bien con ecocardiografía transtorácica<sup>60</sup>, bien de forma invasiva<sup>61</sup>. En un grupo inicial de pacientes de esta misma muestra se pudo demostrar que la valoración anatómica del AVA mediante ETE-3D confirmó el diagnóstico en el 85% de los pacientes que habían sido diagnosticados mediante ecuación de continuidad de estenosis aórtica severa con bajo gradiente paradójico<sup>123</sup>. La planimetría anatómica es una medida independiente del flujo, que puede ser útil en el diagnóstico de estenosis aórtica severa cuando la valoración Doppler arroje medidas discordantes, dado que los errores de la medida del AVA con la ecuación de continuidad no son sólo hipotéticos<sup>49, 65</sup> sino que con planimetría ETE-3D se confirman en el 15%<sup>123</sup>. El impacto de la posible infraestimación del AVA planimetrada en la confirmación o reclasificación de los pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica severa con bajo gradiente paradójico ha de tenerse en cuenta; Sería interesante esperar comparación con otras técnicas de imagen. En el total de nuestros pacientes con estenosis aórtica moderada y severa, los criterios de gradiente medio y AVA planimetrada con ETE-3D muestran un índice *kappa* menor de cero para el diagnóstico de la severidad de la estenosis, que debe interpretarse en la práctica como una probabilidad de concordancia menor que la esperada por azar. Las nuevas guías norteamericanas reconocen que el área efectiva que mejor se ajustaría a un gradiente sistólico medio de 40 mmHg es la de 0,8 cm<sup>2</sup> más que 1 cm<sup>2</sup>, y deja la toma de decisiones al mejor sentido clínico<sup>7</sup>.



#### **6.4 Características de los pacientes con estenosis aórtica severa y bajo gradiente paradójico**

Más de un tercio (35,8%) de los pacientes con EVA severa confirmada con planimetría del AVA por medio de ETE-3D mostraron un bajo gradiente, pese a tener una FEVI normal. La prevalencia de estenosis aórtica severa con bajo gradiente paradójico difiere marcadamente en función de los estudios publicados; en el presente estudio es algo mayor que la comunicada habitualmente, que oscila entre el 5 y el 39%<sup>7, 67</sup>. Interpretamos que la relativa alta prevalencia de estenosis aórtica severa con bajo gradiente paradójico podría deberse, al menos en parte, a que los pacientes con gradiente bajo paradójico se les suele someter con mayor frecuencia a estudio transesofágico, para la confirmación de la severidad de la estenosis aórtica, que a los pacientes con una presentación clásica con gradiente transaórtico elevado.

Los predictores del bajo gradiente paradójico en nuestra serie fueron la menor severidad anatómica de la estenosis aórtica en concordancia con otros grupos<sup>140-142</sup>, y mayor IPE, también coincidiendo con otros estudios<sup>140, 142</sup>. No encontramos diferencias significativas en la FEVI entre los dos grupos, pero sí en la velocidad protodiastólica del anillo mitral, que estaba más reducida en los pacientes con gradiente clásicamente elevado. No contamos con medidas de disfunción sistólica precoz como la deformación longitudinal por medio del análisis de las imágenes bidimensionales (*strain* 2D), que es uno de los mecanismos invocados en la fisiopatología de la EVA severa con bajo gradiente paradójico<sup>143</sup>. Sin embargo la presencia de menor gravedad anatómica de la estenosis aórtica y la presencia de velocidades mayores en el Doppler tisular orientarían más hacia formas

anatómicamente más leves de estenosis aórtica<sup>144</sup>, pero con peor acoplamiento ventrículo-arterial que les conferiría un peor pronóstico<sup>145</sup>. Es notable que algunos estudios refieran valores medios dispares de ELI en los pacientes con bajo gradiente paradójico respecto a las formas clásicas de estenosis aórtica severa con función ventricular normal: Algunos estudios encuentran valores menores<sup>64, 143</sup> mientras que otros hallan valores mayores<sup>140, 142</sup>, como en nuestro caso. Es remarcable que, a diferencia del trabajo inicial de Hachicha y colaboradores<sup>64</sup>, nosotros no encontremos mayor remodelado concéntrico, mayor edad y mayor severidad anatómica de la estenosis aórtica, sino más bien lo contrario. Sin duda, la heterogeneidad de las características de las poblaciones incluidas en los diferentes trabajos contribuye a las discrepancias encontradas en la literatura. Probablemente también influye la aparente presencia de dos “bandos” en la comunidad científica respecto a la existencia real e impacto clínico de la estenosis aórtica severa con bajo gradiente paradójico, claramente establecidos desde que el trabajo de Hachicha y colaboradores<sup>64</sup> fue contestado por el de Jander y sus coautores<sup>65</sup>. El empleo de un método automatizado<sup>117</sup> para la descripción del mejor modelo descriptor de la estenosis aórtica con bajo gradiente paradójico se podría considerar una ventaja de nuestro estudio en medio de esta apasionada disputa.

### ***6.5 Consistencia de la clasificación pronóstica de la estenosis aórtica severa en función del flujo y del gradiente valvular medio***

En una población grande de pacientes con estenosis aórtica severa confirmada con planimetría ETE-3D, el acuerdo en la clasificación de los pacientes con el criterio de gradiente medio y alto o bajo flujo se puede calificar como moderado<sup>146</sup> pero dista de ser bueno. Se ha propuesto el uso de esta nueva

clasificación de la estenosis valvular aórtica según flujo normal o flujo bajo, y gradiente alto o gradiente bajo para la estratificación pronóstica de estos pacientes. Tanto en poblaciones con estenosis aórtica severa asintomática<sup>66</sup> como en pacientes con función ventricular normal<sup>67</sup>, se ha observado de forma congruente una gradación ordenada del pronóstico de peor a mejor supervivencia según el orden FB/GB, BF/GA, FN/GA y FN/GB. Pero como muestra la Figura 17, en caso de medida imprecisa del TSVI, los pacientes podrían pasar fácilmente a una categoría pronóstica muy diferente (por ejemplo, pasar del grupo FN/GB al de FB/GB o viceversa), magnificando marcadamente cualquier posible error de medida.

Un diagnóstico preciso y una correcta clasificación son prerequisites para la categorización pronóstica<sup>147</sup>. Si se trata con categorías ordenadas, se puede tolerar cierto desacuerdo si la variabilidad de la medida hace más probable que un caso sea adscrito a una categoría pronóstica cercana<sup>108, 146</sup>. Pero ese no es el caso, pues los pacientes pasan del grupo de mejor pronóstico al de peor, y al contrario. Por eso en nuestro estudio consideramos que el estadístico *kappa* no ponderado es el adecuado para describir el acuerdo de esta nueva clasificación pronóstica.

Está por determinar cuál es la técnica que procura la información más sólida concerniente a esta clasificación pronóstica de la estenosis aórtica. Teniendo en cuenta las implicaciones clínicas de una potencial mala clasificación, los pacientes con FB deberían beneficiarse prioritariamente de la técnica de imagen cardiaca que proporcione la mejor información anatómica. Está por determinar cuál es el método que maximice el beneficio clínico teniendo en cuenta la disponibilidad, riesgos, costes, implicaciones de manejo clínico y las potenciales repercusiones de los tratamientos inapropiados.

## **6.6 Valor pronóstico de la planimetría valvular aórtica**

Para el último objetivo del estudio se llevó a cabo un estudio longitudinal de observación con seguimiento prospectivo. Casi el 40% de los pacientes del estudio fallecieron en el periodo de seguimiento, con un tiempo medio de supervivencia desde su inclusión de 3,46 años. La comparación con la tasas de mortalidad de la población general emparejada por edad y sexo revela que los pacientes del estudio constituyen una muestra seleccionada con un particular mal pronóstico. Ya se ha discutido el sesgo que constituye la inclusión más probable de pacientes ancianos y con otras afecciones además de la estenosis aórtica. El hecho de que más de la mitad fueran sometidos a TAVI se debe a un más que probable sesgo de referencia. Asimismo la mortalidad de los pacientes con estenosis aórtica en función de la modalidad de tratamiento difirió significativamente, con mejor supervivencia de los pacientes sometidos a recambio valvular aórtico quirúrgico convencional, seguido de los pacientes tratados con TAVI. Los pacientes con peor pronóstico fueron los que se mantuvieron con terapias médicas. Sin embargo, si se ajusta las tasas de mortalidad con regresión de Cox, se encuentra que la mortalidad de los pacientes sometidos a recambio valvular quirúrgico o TAVI no alcanza diferencias significativas.

Interpretamos (de forma absolutamente especulativa) estos hallazgos como el resultado de una práctica clínica que ha tenido en cuenta la valoración global de las necesidades de cuidados de los pacientes, en los que los pacientes con bajo riesgo quirúrgico y escasa comorbilidad se sometieron a recambio valvular quirúrgico de acuerdo con la práctica asentada<sup>7, 38</sup> y los pacientes con alto riesgo operatorio fueron candidatos a TAVI<sup>7, 11, 13</sup>. Los pacientes que no fueron tratados

con ningún tipo de implante valvular independientemente de su riesgo inicial fueron los que presentaron mayor mortalidad. La abstención terapéutica en la estenosis aórtica severa se ha descrito como un problema de percepción clínica difícil de abordar<sup>148</sup> que podría privar a algunos pacientes de un beneficio clínico demostrado<sup>9</sup>. Con la adecuada selección de los pacientes la TAVI ha mostrado unos resultados a corto y medio plazo comparables a los del reemplazo valvular quirúrgico<sup>149-151</sup>.

El valor del AVA planimetrada con ETE-3D fue obtenida en el postprocesado en la estación de trabajo, y generalmente esa información no constaba en el informe de ecocardiografía transesofágica. Aunque no se aplicó ninguna técnica específica de enmascaramiento al clínico para el valor del área anatómica de la válvula estenótica, presumimos que no se empleó esa información para la toma de decisiones clínicas y especialmente la elección del tratamiento. No se encontró diferencias significativas en las tasas de mortalidad en función del estado sintomático ni de la severidad de la estenosis aórtica (valorada como variable binomial) a diferencia de la experiencia y evidencia científica disponible<sup>8, 35, 56, 59</sup>. Probablemente el tamaño de la muestra y la relativa menor proporción de pacientes asintomáticos y con grados moderados de estenosis hayan restado potencia estadística al estudio, pero no se puede descartar que exista un sesgo de trabajo y que los pacientes con grados más severos y/o sintomáticos a los riesgos añadidos de los procedimientos. Una estrategia potencialmente útil para eliminar el efecto iatrogénico hubiese podido ser censurar los pacientes sometidos a TAVI o cirugía cardiaca, pero hubiese restado más potencia al análisis. Sin embargo, al tratar el AVA como una variable continua en la regresión de Cox, se constata que el valor planimetrado con ETE-3D sí es capaz de predecir el pronóstico. Sería preciso

estudios con muestras mayores, con mejor representación de todos los rangos de severidad, y sin sesgos de selección y derivación para establecer cuál es el punto de corte óptimo para la determinación del pronóstico de la estenosis aórtica mediante la delimitación con ETE-3D del orificio anatómico valvular.

### **6.7 Limitaciones**

El presente es un estudio de observación de un solo centro, en el que los pacientes habían sido remitidos por algún motivo clínico para la realización de un estudio transesofágico, generalmente dudas en el diagnóstico, problemas clínicos asociados o valoración previa como candidatos a TAVI. Por tanto los sesgos de selección y de referencia son posibles. De hecho, la muestra incluye una gran proporción de estenosis de grado severo si bien desde el punto de vista epidemiológico la prevalencia de estenosis aórtica moderada la población general es mayor que la de estenosis severa y más aún conforme la población es menos anciana<sup>16, 21, 33</sup>.

Una importante limitación de este estudio es la ausencia de una medida de fiabilidad incuestionable para el valor del AVA. La valoración mediante cateterización cardiaca se ha empleado como referencia, pero la técnica no está exenta de limitaciones y riesgos<sup>46, 47, 52</sup>, por lo ni se recomienda como referencia de severidad ni se emplea rutinariamente<sup>7, 38, 49</sup>. Ante la ausencia de un criterio de verdad no se ha podido diseñar un estudio de precisión diagnóstica, sino de concordancia con el estándar clínico aceptado. Por otro lado, aunque se hubiese podido contar con una medida de referencia, debería haberse podido aplicar a todos los pacientes para evitar un sesgo de verificación, por lo que la comparación con la

ecuación de continuidad, que es el método más difundido y empleado en la clínica, nos pareció apropiada para llevar a cabo este estudio.

Aunque se registró la frecuencia cardíaca y la tensión arterial en la exploración transtorácica y posteriormente durante el estudio transesofágico se monitorizó la presión arterial, no se cuenta con medidas fiables de las modificaciones hemodinámicas para su comparación y valorar la posible repercusión que pudieran haber tenido en la valoración de la severidad de la estenosis aórtica.

Por otra parte, no se contó con los medios técnicos para practicar estudio de deformación miocárdica. En los pacientes con estenosis aórtica severa con bajo gradiente paradójico se ha descrito disfunción sistólica precoz medida con las técnicas de deformación tisular<sup>143</sup>. Para limitar la inclusión de pacientes con disfunción ventricular incipiente inadvertida hemos optado en nuestro estudio por incluir pacientes con FEVI  $\geq 55\%$  al igual que otros grupos<sup>66</sup> y de acuerdo con los valores de normalidad de la FEVI<sup>152</sup>. Por otro lado no contamos con datos fidedignos acerca de los péptidos natriuréticos cardíacos, que podrían haber ayudado a la caracterización clínica y valoración pronóstica de nuestra cohorte<sup>153</sup>.

El estudio de seguimiento es puramente de observación y no debe extraerse conclusiones más allá de su valor descriptivo de la población. La valoración del pronóstico está limitada por tratarse de una muestra muy seleccionada y en la que las variables de control recogidas son limitadas. Un estudio con ETE-3D en la población general con seguimiento a largo plazo no sería aceptable con la técnica empleada en este estudio.





## 7. Conclusiones:

7.1. En una población que representa a la de la práctica clínica habitual con estenosis valvular aórtica moderada o severa en nuestro medio, el área valvular aórtica anatómica pudo ser cuantificada mediante planimetría a partir de las imágenes del ecocardiograma transesofágico tridimensional en el 92% de los casos. El grado de calcificación valvular aórtica fue el único predictor independiente del fracaso de la técnica de medida.

7.2. La planimetría directa del área valvular aórtica tiene buena concordancia con el método transtorácico habitual, e infraestima levemente el valor del orificio valvular respecto al estándar clínico. Por otra parte, el cálculo del área valvular aórtica mediante la ecuación de continuidad empleando el área del tracto de salida del ventrículo izquierdo medida en el ecocardiograma transesofágico tridimensional tiene una buena concordancia con el método clínico habitual, pero sobreestima el valor del área respecto a éste.

7.3. La determinación de la severidad de la estenosis valvular aórtica mediante el área planimetrada en el ecocardiograma transesofágico tridimensional muestra discordancias importantes con la severidad establecida según los gradientes transvalvulares. La inconsistencia de criterios en la valoración de la severidad de la estenosis valvular aórtica existe tanto en los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal como deprimida.

7.4. Los pacientes con estenosis aórtica severa confirmada con planimetría en el ecocardiograma transesofágico tridimensional y con gradiente bajo pese a

fracción de eyección normal tienen mayores valores de área valvular aórtica dentro del rango severo y peor acoplamiento ventrículo-arterial.

7.5. La clasificación de la estenosis aórtica severa en función del flujo y gradiente transvalvular valorada con ecocardiograma transesofágico tridimensional tiene una consistencia sólo moderada respecto al estándar clínico.

7.6. El área valvular aórtica anatómica medida directamente mediante planimetría de las imágenes del ecocardiograma transesofágico tridimensional se relaciona de forma independiente con el riesgo de muerte en los pacientes con estenosis aórtica moderada o severa.

## 8. Bibliografía

- (1) Vaslef SN, Roberts WC. Early descriptions of aortic valve stenosis. *Am Heart J* 1993 May;125(5 Pt 1):1465-74.
- (2) Jacoz S. Centuria IV. Observatio XXI: Cordis palpatio & pulsus inequælitatis. In: Rivière L, Jacoz S, editors. *Observationes medicæ & curationes insignes*. Lyon: Antoine Cellier; 1659. p. 177-8.
- (3) Saura D, de la Morena-Valenzuela. Historical note on the attribution of the first description of aortic stenosis in the modern era. *Int J Cardiol* 2014 March 1;172(1):229-30.
- (4) Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, Soliman MA, Frohlich B, Mininberg DT, Monge JM, Vallodolid CM, Cox SL, el-Maksoud G, Badr I, Miyamoto MI, el-Halim Nur el-Din, Narula J, Finch CE, Thomas GS. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet* 2013 April 6;381(9873):1211-22.
- (5) Swan H, Kortz AB. Direct vision trans-aortic approach to the aortic valve during hypothermia; experimental observations and report of successful clinical case. *Ann Surg* 1956 August;144(2):205-14.
- (6) Harken DE, Taylor WJ, Lefemine AA, Lunzer S, Low HB, Cohen ML, Jacobey JA. Aortic valve replacement with a caged ball valve. *Am J Cardiol* 1962 February;9:292-9.:292-9.
- (7) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, et al.. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- (8) Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res* 2013 July 5;113(2):223-37.
- (9) Coffey S, Cox B, Williams MJ. Lack of progress in valvular heart disease in the pre-transcatheter aortic valve replacement era: increasing deaths and

- minimal change in mortality rate over the past three decades. *Am Heart J* 2014 April;167(4):562-7.
- (10) Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002 December 10;106(24):3006-8.
- (11) Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP, Leon MB. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004 February 18;43(4):698-703.
- (12) Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Arch Cardiovasc Dis* 2012 March;105(3):146-52.
- (13) 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. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010 October 21;363(17):1597-607.
- (14) Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart* 2000 December;84(6):670-3.
- (15) Anderson RH. Editorial Note: The anatomy of arterial valvar stenosis. *Int J Cardiol* 1990;26:355-9.
- (16) Kume T, Kawamoto T, Okura H, Watanabe N, Toyota E, Neishi Y, Okahashi N, Yamada R, Yoshida K. Rapid progression of mild to moderate aortic stenosis in patients older than 80 years. *J Am Soc Echocardiogr* 2007 November;20(11):1243-6.
- (17) Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart* 2005 November;91(11):1389-93.

- (18) Gould ST, Srigunapalan S, Simmons CA, Anseth KS. Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. *Circ Res* 2013 July 5;113(2):186-97.
- (19) Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res* 2013 July 5;113(2):198-208.
- (20) Eveborn GW, Schirmer H, Lunde P, Heggelund G, Hansen JB, Rasmussen K. Assessment of risk factors for developing incident aortic stenosis: the Tromso Study. *Eur J Epidemiol* 2014 August;29(8):567-75.
- (21) Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014 April 28;(14):10.
- (22) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997 March 1;29(3):630-4.
- (23) Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med* 2014 May 15;370(20):1920-9.
- (24) Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010 June 22;55(25):2789-800.
- (25) Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, Pellikka PA, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008 May 27;117(21):2776-84.
- (26) 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 September 17;300(11):1317-25.
- (27) Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005 February 22;111(7):920-5.

- (28) Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000 June;83(6):721-5.
- (29) Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012 March 10;379(9819):953-64.
- (30) Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011 March;8(3):162-72.
- (31) Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003 July;24(13):1231-43.
- (32) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006 September 16;368(9540):1005-11.
- (33) Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993 April;21(5):1220-5.
- (34) Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart* 2013 March;99(6):396-400.
- (35) Malouf J, Le TT, Pellikka P, Sundt TM, Scott C, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Aortic valve stenosis in community medical practice: determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 December;144(6):1421-7.
- (36) Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart* 2012 November;98 Suppl 4:iv7-13. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302395. iv7-13.
- (37) Eurostat (Comisión Europea). Previsiones de la población europea. *Eurostat (Comisión Europea)* 2014 May 26; Available at: URL: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tps00002&plugin=1>.

- (38) Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De BM, Evangelista A, Falk V, lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012 October;33(19):2451-96.
- (39) Sucker C. The Heyde syndrome: proposal for a unifying concept explaining the association of aortic valve stenosis, gastrointestinal angiodysplasia and bleeding. *Int J Cardiol* 2007 January 31;115(1):77-8.
- (40) Barasch E, Gottdiener JS, Marino Larsen EK, Chaves PH, Newman AB. Cardiovascular morbidity and mortality in community-dwelling elderly individuals with calcification of the fibrous skeleton of the base of the heart and aortosclerosis (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2006 May 1;97(9):1281-6.
- (41) Carabello BA. Introduction to aortic stenosis. *Circ Res* 2013 July 5;113(2):179-85.
- (42) Hanna IR, Silverman ME. A history of cardiac auscultation and some of its contributors. *Am J Cardiol* 2002 August 1;90(3):259-67.
- (43) McGee SR. Aortic Stenosis. In: McGee SR, editor. *Evidence-based Physical Diagnosis*. 2 ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2007. p. 475-80.
- (44) Etchells E, Bell C, Robb K. Does this patient have an abnormal systolic murmur? *JAMA* 1997 February;277(7):564-71.
- (45) Missri J. Is cardiac catheterization necessary in the era of echocardiography? Cost-effective approach combining echocardiography and cardiac catheterization. *Echocardiography* 1995 March;12(2):195-205.
- (46) Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der RG, Fimmers R, Flacke S, Layer G, Pohl C, Luderitz B, Schild H, Sommer T. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet* 2003 April 12;361(9365):1241-6.

- (47) Meine TJ, Harrison JK. Should we cross the valve: the risk of retrograde catheterization of the left ventricle in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2004 July;148(1):41-2.
- (48) Hage FG, Adegunsoye A, Mundkur M, Nanda NC. The role of echocardiography in the evaluation and management of aortic stenosis in the older adult. *Int J Cardiol* 2012 February 23;155(1):39-48.
- (49) Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, lung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009 January;10(1):1-25.
- (50) Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006 June 6;47(11):2141-51.
- (51) Burwash IG, Dickinson A, Teskey RJ, Tam JW, Chan KL. Aortic valve area discrepancy by Gorlin equation and Doppler echocardiography continuity equation: relationship to flow in patients with valvular aortic stenosis. *Can J Cardiol* 2000 August;16(8):985-92.
- (52) Aghassi P, Aurigemma GP, Folland ED, Tighe DA. Catheterization-Doppler discrepancies in nonsimultaneous evaluations of aortic stenosis. *Echocardiography* 2005 May;22(5):367-73.
- (53) Michelena HI, Margaryan E, Miller FA, Eleid M, Maalouf J, Suri R, Messika-Zeitoun D, Pellikka PA, Enriquez-Sarano M. Inconsistent echocardiographic grading of aortic stenosis: is the left ventricular outflow tract important? *Heart* 2013 July;99(13):921-31.
- (54) Doddamani S, Bello R, Friedman MA, Banerjee A, Bowers JH, Jr., Kim B, Vennalaganti PR, Ostfeld RJ, Gordon GM, Malhotra D, Spevack DM. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by real time 3D echocardiography: implications for the determination of aortic valve area. *Echocardiography* 2007 September;24(8):860-6.
- (55) Ng AC, Delgado V, van der KF, Shanks M, van d, V, Bertini M, Nucifora G, van Bommel RJ, Tops LF, de WA, Tavilla G, de RA, Kroft LJ, Leung DY, Schuijf J, Schalij MJ, Bax JJ. Comparison of aortic root dimensions and



- geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010 January;3(1):94-102.
- (56) Jander N, Gohlke-Barwolf C, Bahlmann E, Gerds E, Boman K, Chambers JB, Egstrup K, Nienaber CA, Pedersen TR, Ray S, Rossebo AB, Willenheimer R, Kienzle RP, Wachtell K, Neumann FJ, Minners J. Indexing aortic valve area by body surface area increases the prevalence of severe aortic stenosis. *Heart* 2014 January;100(1):28-33.
- (57) Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, Smith HC, Hagler DJ, Tajik AJ. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985 June;71(6):1162-9.
- (58) Smith MD, Dawson PL, Elion JL, Wisenbaugh T, Kwan OL, Handshoe S, DeMaria AN. Systematic correlation of continuous-wave Doppler and hemodynamic measurements in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1986 February;111(2):245-52.
- (59) Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 2014 August 21;371(8):744-56.
- (60) Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008 April;29(8):1043-8.
- (61) Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart* 2010 September;96(18):1463-8.
- (62) Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2010 February;31(3):281-9.

- (63) Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de LA, Jr., Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006 August 1;114(5):e84-231.
- (64) 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 June 5;115(22):2856-64.
- (65) 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 March 1;123(8):887-95.
- (66) Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, Szymanski C, Cosyns B, Pierard LA. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol* 2012 January 17;59(3):235-43.
- (67) Melis G, Frontera G, Caldentey G, Sahuquillo A, Fernandez-Palomeque C, Forteza JF, Bethencourt A, Saez-Ibarra JI, Bonnin O. Systolic Volume Index by Doppler Echocardiography Is an Useful Marker for Stratification and Prognostic Evaluation in Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. *Rev Esp Cardiol* 2013 April;66(4):261-8.

- (68) Hoffmann R, Flachskampf FA, Hanrath P. Planimetry of orifice area in aortic stenosis using multiplane transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993 August;22(2):529-34.
- (69) Tribouilloy C, Shen WF, Peltier M, Mirode A, Rey JL, Lesbre JP. Quantitation of aortic valve area in aortic stenosis with multiplane transesophageal echocardiography: comparison with monoplane transesophageal approach. *Am Heart J* 1994 September;128(3):526-32.
- (70) Naqvi TZ, Siegel RJ. Aortic Stenosis: The Role of Transesophageal Echocardiography. *Echocardiography* 1999 October;16(7, Pt 1):677-88.
- (71) Kasprzak JD, Nosir YF, Dall'Agata A, Elhendy A, Taams M, Ten Cate FJ, Roelandt JR. Quantification of the aortic valve area in three-dimensional echocardiographic data sets: analysis of orifice overestimation resulting from suboptimal cut-plane selection. *Am Heart J* 1998 June;135(6 Pt 1):995-1003.
- (72) Nakai H, Takeuchi M, Yoshitani H, Kaku K, Haruki N, Otsuji Y. Pitfalls of anatomical aortic valve area measurements using two-dimensional transoesophageal echocardiography and the potential of three-dimensional transoesophageal echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2010 May;11(4):369-76.
- (73) Nanda NC, Roychoudhury D, Chung SM, Kim KS, Ostlund V, Klas B. Quantitative assessment of normal and stenotic aortic valve using transesophageal three-dimensional echocardiography. *Echocardiography* 1994 November;11(6):617-25.
- (74) Ge S, Warner JG, Jr., Abraham TP, Kon ND, Brooker RF, Nomeir AM, Fowle KM, Burgess P, Kitzman DW. Three-dimensional surface area of the aortic valve orifice by three-dimensional echocardiography: clinical validation of a novel index for assessment of aortic stenosis. *Am Heart J* 1998 December;136(6):1042-50.
- (75) Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recommendations for

- image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012 January;25(1):3-46.
- (76) Sugeng L, Shernan SK, Salgo IS, Weinert L, Shook D, Raman J, Jeevanandam V, Dupont F, Settlemier S, Savord B, Fox J, Mor-Avi V, Lang RM. Live 3-dimensional transesophageal echocardiography initial experience using the fully-sampled matrix array probe. *J Am Coll Cardiol* 2008 August 5;52(6):446-9.
- (77) Pothineni KR, Inamdar V, Miller AP, Nanda NC, Bandarupalli N, Chaurasia P, Kirklin JK, McGiffin DC, Pajaro OE. Initial experience with live/real time three-dimensional transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 2007 November;24(10):1099-104.
- (78) Koh TW. Diagnosis of bicuspid aortic valve: role of three-dimensional transesophageal echocardiography and multiplane review analysis. *Echocardiography* 2013 March;30(3):360-3.
- (79) Goland S, Trento A, Iida K, Czer LS, De RM, Naqvi TZ, Tolstrup K, Akima T, Luo H, Siegel RJ. Assessment of aortic stenosis by three-dimensional echocardiography: an accurate and novel approach. *Heart* 2007 July;93(7):801-7.
- (80) Blot-Souletie N, Hebrard A, Acar P, Carrie D, Puel J. Comparison of accuracy of aortic valve area assessment in aortic stenosis by real time three-dimensional echocardiography in biplane mode versus two-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 2007 November;24(10):1065-72.
- (81) Suradi H, Byers S, Green-Hess D, Gradus-Pizlo I, Sawada S, Feigenbaum H. Feasibility of using real time "Live 3D" echocardiography to visualize the stenotic aortic valve. *Echocardiography* 2010 September;27(8):1011-20.
- (82) de la MG, Saura D, Oliva MJ, Soria F, Gonzalez J, Garcia M, Moreno V, Bonaque JC, Valdes M. Real-time three-dimensional transoesophageal echocardiography in the assessment of aortic valve stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2010 January;11(1):9-13.

- (83) Perez d, I, Zamorano J, Perez de la YR, Cioccarelli S, Almeria C, Rodrigo JL, Aubele AL, Herrera D, Mataix L, Serra V, Macaya C. [Quantification of aortic valve area using three-dimensional echocardiography]. *Rev Esp Cardiol* 2008 May;61(5):494-500.
- (84) Khaw AV, Von Bardeleben RS, Strasser C, Mohr-Kahaly S, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Munzel TF, Schnabel R. Direct measurement of left ventricular outflow tract by transthoracic real-time 3D-echocardiography increases accuracy in assessment of aortic valve stenosis. *Int J Cardiol* 2009 July 24;136(1):64-71.
- (85) Saitoh T, Shiota M, Izumo M, Gurudevan SV, Tolstrup K, Siegel RJ, Shiota T. Comparison of left ventricular outflow geometry and aortic valve area in patients with aortic stenosis by 2-dimensional versus 3-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 2012 June 1;109(11):1626-31.
- (86) Jainandunsing JS, Mahmood F, Matyal R, Shakil O, Hess PE, Lee J, Panzica PJ, Khabbaz KR. Impact of three-dimensional echocardiography on classification of the severity of aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2013 October;96(4):1343-8.
- (87) Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987 October 22;317(17):1098.
- (88) Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003 May;24(9):881-2.
- (89) Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 April;41(4):734-44.
- (90) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
- (91) EuroSCORE II calculator [computer program]. 2011.
- (92) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John SM, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006 March;7(2):79-108.

- (93) Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 February;22(2):107-33.
- (94) Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, Sicari R, Nihoyannopoulos P, Zamorano J, Pepi M, Breithardt OA, Plonska-Gosciniak E. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010 September;11(8):645-58.
- (95) Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. 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 July;14(7):611-44.
- (96) 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 August 31;343(9):611-7.
- (97) Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, Reeves ST, Shanewise JS, Siu SC, Stewart W, Picard MH. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr* 2013 September;26(9):921-64.
- (98) Cirera L, Martínez C, Parga M, Ballesta M, Cruz O, Navarro C. Estadísticas básicas de mortalidad en la Región de Murcia en 2012. Murcia: Consejería de Sanidad y Política Social, y Consejería de Economía y Hacienda; 2013.
- (99) Larson MG. Descriptive statistics and graphical displays. *Circulation* 2006 July 4;114(1):76-81.
- (100) Doménech JM. *Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 11: Comparación de medias: Pruebas t*. Barcelona: Signo; 2005.

- (101) Davis RB, Mukamal KJ. Hypothesis testing: means. *Circulation* 2006 September 5;114(10):1078-82.
- (102) Doménech JM. *Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 12: Comparación de varias medias: Análisis de la variancia*. Barcelona: Signo; 2005.
- (103) Larson MG. Analysis of variance. *Circulation* 2008 January 1;117(1):115-21.
- (104) Gauvreau K. Hypothesis testing: proportions. *Circulation* 2006 October 3;114(14):1545-8.
- (105) Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation* 2007 February 6;115(5):654-7.
- (106) Doménech JM, Navarro JB. *Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa*. 4ª ed. Barcelona: Signo; 2008.
- (107) Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960;20(1):37-46.
- (108) Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull* 1968 October;70(4):213-20.
- (109) Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979 March;86(2):420-8.
- (110) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986 February 8;1(8476):307-10.
- (111) Bablok W, Passing H. Application of statistical procedures in analytical instrument testing. *J Automat Chem* 1985;7(2):74-9.
- (112) Doménech JM, Navarro JB. *Análisis de la supervivencia y modelo de riesgos proporcionales de Cox*. 4ª ed. Barcelona: Signo; 2014.
- (113) Rao SR, Schoenfeld DA. Survival methods. *Circulation* 2007 January 2;115(1):109-13.
- (114) Domenech JM, Granero R. Macro !AGREE for SPSS Statistics. Passing-Bablok & Bland-Altman methods [computer program]. V2011.07.29.

- Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2011 Available from: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm> 2011.*
- (115) Domenech JM, Granero R. Macro !KAPPA for SPSS Statistics. Weighted Kappa [computer program]. V2009.07.31. *Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2011 Available from: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm> 2009; Available from: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.*
- (116) Domenech JM GR. Macro !ROC for SPSS Statistics. ROC Analysis [computer program]. V2010.02.04. *Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2010 2010; Available from: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.*
- (117) Domenech JM, Navarro JB. Script AllSetsReg for SPSS Statistics. All possible subsets regression in linear, logistic and Cox regression. V2011-02-04. *Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2011 2011; Available from: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.*
- (118) Goel SS, Ige M, Tuzcu EM, Ellis SG, Stewart WJ, Svensson LG, Lytle BW, Kapadia SR. Severe aortic stenosis and coronary artery disease--implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 2013 July 2;62(1):1-10.
- (119) Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Goncalves A, Hahn RT, Keane MG, La CG, 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 September;32(17):2189-214.
- (120) Daniel WG, Erbel R, Kasper W, Visser CA, Engberding R, Sutherland GR, Grube E, Hanrath P, Maisch B, Dennig K, . Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation* 1991 March;83(3):817-21.
- (121) Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK, Bulwer BE, D'Ambra MN, Eltzhig HK. Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010 November;23(11):1115-27.
- (122) Saura D, de la MG, Flores-Blanco PJ, Oliva MJ, Caballero L, Gonzalez-Carrillo J, Espinosa MD, Lopez-Ruiz M, Garcia-Navarro M, Valdes M. Aortic



- Valve Stenosis Planimetry by Means of Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography in the Real Clinical Setting: Feasibility, Reliability and Systematic Deviations. *Echocardiography* 2014 July 5;10.
- (123) Gonzalez-Canovas C, Munoz-Esparza C, Oliva MJ, Gonzalez-Carrillo J, Lopez-Cuenca A, Saura D, Garcia-Navarro M, Espinosa MD, Caro C, Caballero L, Valdes M, de la MG. Severe Aortic Valve Stenosis With Low-gradient and Preserved Ejection Fraction: A Misclassification Issue? *Rev Esp Cardiol* 2013 April;66(4):255-60.
- (124) Furukawa A, Abe Y, Tanaka C, Ito K, Tabuchi I, Osawa K, Kino N, Nakagawa E, Komatsu R, Haze K, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Naruko T, Itoh A. Comparison of two-dimensional and real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of aortic valve area. *J Cardiol* 2012 May;59(3):337-43.
- (125) Bharucha T, Fernandes F, Slorach C, Mertens L, Friedberg MK. Measurement of effective aortic valve area using three-dimensional echocardiography in children undergoing aortic balloon valvuloplasty for aortic stenosis. *Echocardiography* 2012 April;29(4):484-91.
- (126) Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Cueff C, Malouf J, Araoz PA, Mankad R, Michelena H, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013 January 1;6(1):40-7.
- (127) Hope MD, Urbania TH, Yu JP, Chitsaz S, Tseng E. Incidental aortic valve calcification on CT scans: significance for bicuspid and tricuspid valve disease. *Acad Radiol* 2012 May;19(5):542-7.
- (128) Delgado M, Llorca J, Doménech JM. *Investigación científica: Fundamentos metodológicos y estadísticos*. 4 ed. Barcelona: Signo; 2010.
- (129) Fleiss JL. *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. New York: Wiley; 1986.
- (130) Shah RG, Novaro GM, Blandon RJ, Whiteman MS, Asher CR, Kirsch J. Aortic valve area: meta-analysis of diagnostic performance of multi-detector computed tomography for aortic valve area measurements as compared to

- transthoracic echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009 August;25(6):601-9.
- (131) Bilotta F, Fiorani L, La R, I, Spinelli F, Rosa G. Cardiovascular effects of intravenous propofol administered at two infusion rates: a transthoracic echocardiographic study. *Anaesthesia* 2001 March;56(3):266-71.
- (132) Sprung J, Ogletree-Hughes ML, McConnell BK, Zakhary DR, Smolsky SM, Moravec CS. The effects of propofol on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles. *Anesth Analg* 2001 September;93(3):550-9.
- (133) Yang HS, Song BG, Kim JY, Kim SN, Kim TY. Impact of propofol anesthesia induction on cardiac function in low-risk patients as measured by intraoperative Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2013 July;26(7):727-35.
- (134) Stoddard MF, Hammons RT, Longaker RA. Doppler transesophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis. *Am Heart J* 1996 August;132(2 Pt 1):337-42.
- (135) Altman DG. *Practical statistics for medical research*. New York: Chapman and Hall; 1991.
- (136) Gutierrez-Chico JL, Zamorano JL, Prieto-Moriche E, Hernandez-Antolin RA, Bravo-Amaro M, Perez d, I, Sanmartin-Fernandez M, Baz-Alonso JA, Iniguez-Romo A. Real-time three-dimensional echocardiography in aortic stenosis: a novel, simple, and reliable method to improve accuracy in area calculation. *Eur Heart J* 2008 May;29(10):1296-306.
- (137) Alunni G, Giorgi M, Sartori C, Garrone P, Conrotto F, D'Amico M, Scacciatella P, Andriani M, Levis M, Marra S. Real time triplane echocardiography in aortic valve stenosis: validation, reliability, and feasibility of a new method for valve area quantification. *Echocardiography* 2010 July;27(6):644-50.
- (138) Poh KK, Levine RA, Solis J, Shen L, Flaherty M, Kang YJ, Guerrero JL, Hung J. Assessing aortic valve area in aortic stenosis by continuity equation: a novel approach using real-time three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J* 2008 October;29(20):2526-35.

- (139) Utsunomiya H, Yamamoto H, Horiguchi J, Kunita E, Okada T, Yamazato R, Hidaka T, Kihara Y. Underestimation of aortic valve area in calcified aortic valve disease: effects of left ventricular outflow tract ellipticity. *Int J Cardiol* 2012 June 14;157(3):347-53.
- (140) Barasch E, Fan D, Chukwu EO, Han J, Passick M, Petillo F, Norales A, Reichel N. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis* 2008 January;17(1):81-8.
- (141) Benfari G, Rossi A, Dandale R, Toniolo M, Cristoforetti A, Ribichini F, Vassanelli C. Prevalence of patients with severely reduced aortic valve area and low gradient despite a preserved ejection fraction. Results from a cath-lab data base. *Int J Cardiol* 2013 September 10;167(6):3034-6.
- (142) Maes F, Boulif J, Pierard S, de MC, Melchior J, Gerber B, Vancraeynest D, Pouleur AC, Lazam S, Pasquet A, Vanoverschelde JL. Natural History of Paradoxical Low Gradient "Severe" Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014 April 28.
- (143) Adda J, Mielot C, Giorgi R, Cransac F, Zirphile X, Donal E, Sportouch-Dukhan C, Reant P, Laffitte S, Cade S, Le DY, Thuny F, Touboul N, Lavoute C, Avierinos JF, Lancellotti P, Habib G. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012 January;5(1):27-35.
- (144) Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012 November 6;60(19):1854-63.
- (145) Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gomez-Moreno P, Garcia-Fernandez MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003 January 1;41(1):142-51.
- (146) Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977 March;33(1):159-74.

- (147) Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991 April;11(2):88-94.
- (148) Bach DS. Prevalence and characteristics of unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2011 May;20(3):284-91.
- (149) 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. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011 June 9;364(23):2187-98.
- (150) Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012 May 3;366(18):1686-95.
- (151) D'Errigo P, Barbanti M, Ranucci M, Onorati F, Covello RD, Rosato S, Tamburino C, Santini F, Santoro G, Seccareccia F. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: Results from an intermediate risk propensity-matched population of the Italian OBSERVANT study. *Int J Cardiol* 2013 September 1;167(5):1945-52.
- (152) Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, De SC, Kacharava G, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez De Diego JJ, Hagendorff A, Henri C, Hristova K, Lopez T, Magne J, de la MG, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, van d, V, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Voigt JU, Zamorano JL, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014 June;15(6):680-90.
- (153) Farre N, Gomez M, Molina L, Cladellas M, Ble M, Roqueta C, Ascoeta MS, Comin-Colet J, Vila J, Bruguera J. Prognostic Value of NT-proBNP and an

Adapted Monin Score in Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis. *Rev Esp Cardiol* 2014 January;67(1):52-7.