

Valor de los planos ecocardiográficos no apicales en la reclasificación al alza de la estenosis aórtica

Pablo Pazos López

Tesis doctoral UDC / 2022

Director y tutor:
Dr. Jesús Peteiro Vázquez

Codirector:
Dr. Andrés Íñiguez Romo

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

D. Jesús Peteiro Vázquez, Doctor en Medicina, PDI y Profesor Colaborador de la Universidade da Coruña, Investigador del CIBER-Cardiovascular y Facultativo Especialista en Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

D. Andrés Íñiguez Romo, Doctor en Medicina y Jefe de Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Acreditán

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:

“Valor de los planos ecocardiográficos no apicales en la reclasificación al alza de la estenosis aórtica” que, para optar al grado de Doctor, presenta D. Pablo Pazos López, licenciado en Medicina y Cirugía y Médico Especialista en Cardiología, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa pública como Tesis Doctoral.

A Coruña, 4 de junio de 2022

Dr. Jesús Peteiro Vázquez

Dr. Andrés Íñiguez Romo

***“El éxito no es el final, ni el fracaso es la ruina:
el coraje para continuar es lo que cuenta”***

Winston Churchill

AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes que con generosidad y amabilidad han participado en este estudio. Mis más sinceras gracias por haber contribuido a hacer que nuestro conocimiento progrese y que con ello el día de mañana podamos hacer una mejor medicina que redunde en el beneficio de la comunidad.

Al Dr. Jesús Peteiro Vázquez, tutor y director de esta tesis, una persona con una capacidad de trabajo inigualable y un científico brillante que me ha honrado con su amistad y confianza desde que era residente. Sus valiosos consejos han sido esenciales para que este proyecto viese la luz después de tantas arduas horas de esfuerzo.

Al Dr. Andrés Íñiguez Romo, codirector de esta tesis y Jefe de Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario de Vigo, por su apuesta firme por la investigación y su apoyo incondicional en este trabajo. Su supervisión me han permitido superar los obstáculos que se han presentado a lo largo de esta andadura y conseguir llegar a buen puerto.

A mis compañeros de la Unidad de Imagen del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, de los que tanto he aprendido y aprendo cada día; os debo ser el médico que soy. Este proyecto es tanto vuestro como mío...gracias por hacerme sentir miembro del mejor equipo profesional y humano al que uno pueda aspirar.

A Emilio e Iván de p-Investiga por haberme dado las “armas” necesarias para ganar esta “batalla”. Hacéis posible lo imposible, fácil lo difícil y entretenido lo tedioso. Desde que esta tesis era sólo una idea habéis estado a mi lado con una implicación y generosidad únicas. Gracias por ser como sois; unos verdaderos amigos.

A mis padres por inculcarme desde niño que el conocimiento es el legado más maravilloso que se le puede dejar a un hijo y por hacerme entender que con tenacidad no hay barrera que no se pueda derribar.

A mi hermano Pedro por esas palabras de aliento y ánimo cuando estaba al borde del colapso. Porque siempre has creído en mí y me has infundido el coraje que necesitaba para alcanzar mis metas.

A Susi, por tu “inagotable” paciencia, por tu ayuda en el día a día, por estar conmigo en las duras y en las maduras, por no dejarme caer en los momentos de desánimo, porque con una mirada me transmites que voy a ser capaz de conseguirlo, porque me has dado ese empujón esencial para conseguir culminar esta tesis...sin ti no hubiese sido posible.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS	11
RESUMEN.....	15
RESUMO.....	17
ABSTRACT	19
1. PRESENTACIÓN DEL TRABAJO.....	23
2. INTRODUCCIÓN.....	27
2.1. Epidemiología de la estenosis aórtica	27
2.2. Etiología y patogenia	27
2.3. Fisiopatología y clínica.....	31
2.4. Diagnóstico	34
2.4.1. Exploración física	34
2.4.2. Ecocardiografía transtorácica	35
2.4.2.1. Velocidad máxima y gradiente medio	40
2.4.2.2. Ecuación de continuidad	54
2.4.2.3. Ecuación de continuidad simplificada.....	58
2.4.2.4. Índice adimensional	59
2.4.2.5. Planimetría valvular aórtica	59
2.4.2.6. Otros parámetros ecocardiográficos	60
2.4.2.7. Integración de parámetros ecográficos en la gradación de la EA ...	61
2.4.3. Ecocardiografía transesofágica.....	68
2.4.4. Tomografía computerizada multidetector	70
2.4.5. Resonancia magnética	73
2.4.6. Cateterismo	75

2.5. Marcadores pronósticos e indicaciones de intervención	78
2.6. Tratamiento.....	83
3. JUSTIFICACIÓN	87
4. OBJETIVOS.....	95
5. MÉTODOS	99
5.1. Listado de variables del estudio.....	105
6. RESULTADOS.....	109
6.1. Características basales de la población.....	110
6.2. Factibilidad del estudio Doppler de la EA desde planos no apicales	113
6.3. Reproducibilidad del estudio Doppler de la EA desde los diferentes planos de exploración.....	114
6.4. Estimaciones VMax, GM, AVA y AVA index por planos	115
6.5. Gradación inicial de la EA.....	119
6.6. Reclasificaciones al alza de la estenosis aórtica desde planos no apicales	120
6.7. Seguimiento	126
7. DISCUSIÓN	133
7.1 Limitaciones	143
8. CONCLUSIONES.....	149
9. Índice de tablas.....	153
10. Índice de figuras.....	159
11. Bibliografía.....	173
ANEXO I. Consentimientos informados del estudio (versiones en castellano y gallego)	203
ANEXO II. Artículo científico con los resultados principales de esta tesis	223

ABREVIATURAS

AD:	aurícula derecha
ACC:	American College of Cardiology
AHA:	American Heart Association
AI:	aurícula izquierda
AoAs:	aorta torácica ascendente
AAoAs:	área de la aorta ascendente
AIT:	accidente isquémico transitorio
AP:	arteria pulmonar
API5c:	plano apical 5 cámaras
AVA:	área valvular aórtica
AVAef:	área valvular aórtica efectiva
AVA index:	área valvular aórtica indexada por la superficie corporal
AVAnt:	área valvular aórtica anatómica
BNP:	péptido natriurético cerebral
CABG:	revascularización coronaria quirúrgica
CCI:	coeficiente de correlación intraclase
CWD:	Doppler de onda continua
Cols:	colaboradores
DFSE:	duración de la fase sistólica eyectiva del ventrículo izquierdo.
DM:	diabetes mellitus
DS:	desviación estándar
DTDVI:	diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
DTSVI:	diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo

EA:	estenosis aórtica
ECG:	electrocardiograma
ECV:	enfermedad cardiovascular
EGA:	estreptococo del grupo A
EM:	estenosis mitral
EqCont:	ecuación de continuidad
ESC:	European Society of Cardiology
ETE:	ecocardiografía transesofágica
ETT:	ecocardiografía transtorácica
EVR:	enfermedad valvular reumática
FA:	fibrilación auricular
FC:	frecuencia cardíaca
FEVI:	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FRP:	fenómeno de recuperación de la presión
GC:	gasto cardiaco
GM:	gradiente transvalvular aórtico medio
GMax:	gradiente transvalvular aórtico máximo
GPR:	grosor parietal relativo
HR:	Hazard ratio
HTA:	hipertensión arterial
HVI:	hipertrofia ventricular izquierda
IAd:	índice adimensional
IAM:	infarto agudo de miocardio
IAO:	insuficiencia aórtica
IC:	intervalo de confianza
ICC:	insuficiencia cardíaca congestiva
ICP:	intervencionismo coronario percutáneo
IM:	insuficiencia mitral

IMC:	índice de masa corporal
IP:	insuficiencia pulmonar
IVT:	integral velocidad tiempo
LDL:	lipoproteína de baja densidad
LSN:	límite superior de la normalidad
MCH:	miocardiopatía hipertrófica
Nt-proBNP:	fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral
OR:	Odds ratio
PA:	presión arterial
PEC:	plano paraesternal corto
PED:	plano paraesternal derecho
PEDOF:	Pulse Echo Doppler Flow
PEL:	plano paraesternal largo
PNA:	planos no apicales
PPVI:	pared inferolateral del ventrículo izquierdo
PWD:	Doppler de onda pulsada
RM:	resonancia magnética
SC:	plano subcostal
SpC:	superficie corporal
SVA:	sustitución valvular aórtica quirúrgica
TAVI:	prótesis valvular aórtica percutánea
TC:	tomografía computerizada multidetector
TIA:	tabique interauricular
TIV:	tabique interventricular
TSVD:	tracto de salida del ventrículo derecho
TSVI:	tracto de salida del ventrículo izquierdo
UA:	unidades arbitrarias
US:	ultrasonidos

VA:	válvula aórtica
VAB:	válvula aórtica bicúspide
VAT:	válvula aórtica trivalva
VC:	vena contracta
VCD:	velo coronariano derecho
VCI:	velo coronariano izquierdo
VCInf:	vena cava inferior
VD:	ventrículo derecho
VI:	ventrículo izquierdo
VM:	válvula mitral
VMax:	velocidad transvalvular aórtica máxima
VNC:	velo no coronariano
VolSis:	volumen sistólico
VP:	válvula pulmonar
VT:	válvula tricúspide
VTDVI:	volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
VTSVI:	volumen telesistólico del ventrículo izquierdo
S1:	primer tono cardíaco
S2:	segundo tono cardíaco
2D:	bidimensional
3D:	tridimensional
4D:	tetradimensional

RESUMEN

Propósito. Objetivo primario: determinar el valor de los planos ecocardiográficos no apicales (PNA; paraesternal derecho (PED), subcostal (SC) y supraesternal (SE) en la reclasificación al alza de la estenosis aórtica (EA) graduada desde el plano apical 5 cámaras (API5c). Objetivos secundarios: a) analizar la factibilidad y reproducibilidad de la cuantificación de la EA mediante los PNA, b) evaluar la relevancia pronóstica de la reclasificación al alza de la EA a través de los PNA.

Métodos. Se reclutaron prospectivamente 269 pacientes con EA (edad media 76 ± 9 años, 44% mujeres) a los que se realizó una valoración ecocardiográfica de la estenosis desde los planos API5c y PNA. Tras el ecocardiograma los pacientes fueron seguidos a través de la revisión de la historia clínica electrónica y mediante entrevistas telefónicas cuando se consideró necesario.

Resultados. La factibilidad de la gradación de la EA desde los PNA fue la siguiente: PED 78%, SC 81% y SE 56% (SC vs SE, $p=0,009$). Las reclasificaciones al alza por los PNA de acuerdo a criterios de velocidad máxima, gradiente medio, área y área indexada fueron del 24%, 17%, 24% y 22%, respectivamente ($p<0,0001$). De acuerdo a criterios de gravedad, se observaron las siguientes gradaciones al alza con el estudio mediante los PNA: de EA no grave a EA grave 19%, de EA grave de bajo gradiente a EA grave de alto gradiente 23% y de EA no crítica a EA crítica 3% ($p<0,0001$). Las tasas de eventos cardíacos mayores observadas a 4 años de seguimiento fueron: en las EA no graves 41%, en las EA graves en los PNA 67%, en las EA graves en el plano API5c 68% y en las EA graves en los planos API5c y PNA 80% ($p<0,001$). La reproducibilidad de la cuantificación de la EA desde los PNA fue de aceptable a excelente (coeficientes de correlación intraclase: PED=0,61, SC=0,92, SE=0,44).

Conclusión. La evaluación de la AS desde los PNA es factible, reproducible y aporta valor adicional al estudio desde el plano API5c por lo que su uso es recomendable.

RESUMO

Propósito. Obxectivo principal: determinar o valor dos planos ecocardiográficos non apicais (PNA; parasternal dereito (PED), subcostal (SC) e suprasternal (SE) na reclasificación ascendente da estenose aórtica (EA) graduada a partir do plano apical 5 cámaras (API5c). Obxectivos secundarios: a) analizar a factibilidade e reproducibilidade da gradación da EA mediante PNA, b) avaliar a relevancia prognóstica da reclasificación ascendente da EA a través dos PNA.

Métodos. Recrutáronse prospectivamente 269 doentes con EA (idade media 76 ± 9 anos, 44% mulleres) ós que se someteu a unha valoración ecocardiográfica da estenose dende os planos API5c e PNA. Despois do ecocardiograma os doentes foron seguidos a través da revisión das historia clínicas electrónicas e mediante entrevistas telefónicas cando se considerou necesario.

Resultados. A factibilidade da gradación da EA dende PNA foi a seguinte: PED 78%, SC 81% e SE 56% (SC vs SE, $p=0,009$). As reclasificación ascendentes polos PNA de acordo a criterios de velocidade máxima, gradiente medio, área y área indexada foron do 24%, 17%, 24% e 22% respectivamente ($p<0,0001$). De acordo os criterios de gravidade observáronse as seguintes reclasificacións co estudo mediante os PNA: de EA non grave a EA grave 19%, de EA grave de baixo gradiente a EA grave de alto gradiente 23% e de EA non crítica a EA crítica 3% ($p<0,0001$). As taxas de eventos cardíacos maiores observadas ós 4 anos de seguimento foron: nas EA non graves 41%, nas EA graves nos PNA 67%, nas EA graves no plano API5c 68% e nas EA graves nos planos API5c e PNA 80% ($p<0,001$). A reproducibilidade da cuantificación da EA dende os PNA foi de aceptable a excelente (coeficientes de correlación intraclase: PED=0,61, SC=0,92, SE=0,44)

Conclusión. A avaliación da EA dende os PNA é factible, reproducible e proporciona un valor adicional ó estudo desde API5c polo que se recomenda o seu uso.

ABSTRACT

Purpose. Primary objective: to determinate the value of non-apical views (right parasternal; RPV, subcostal; SCV and suprasternal notch; SSNV) in the up-grading of patients with aortic stenosis (AS) initially evaluated from apical 5 chamber view (A5CV). Secondary objectives: a) to investigate the feasibility and reproducibility of non-apical views AS appraisal, b) to assess the prognostic relevance of the aforementioned reclassification.

Methods. We designed an observational study that included 269 patients (mean age 76 ± 9 years, 44% females) with AS recruited prospectively in whom the stenosis was graded by echocardiography from A5CV and non-apical view. Follow-up was performed by review of medical records and telephone interviews when considered necessary.

Results. Feasibility AS assessment from RPV, SCV and SSNV was 78%, 81% and 56%, respectively (SCV vs SSNV, $p=0.009$). AS were up-graded from non-apical views according to maximal velocity, mean gradient, area and indexed area by 24%, 17%, 24% and 22%, respectively ($p<0.0001$). Non-apical views reclassified from non-severe to severe AS, from low gradient severe to high gradient severe AS and from non-critical to critical AS 19%, 23% and 3% of cases ($p<0.0001$). The 4-years hard cardiac events rate was 41% in patients with non-severe AS, 67% in patients with severe AS from non-apical views, 68% in patients with severe AS from A5CV and 80% in patients with severe AS from A5CV and non-apical views ($p<0.001$). Reproducibility of AS evaluation from non-apical views was fair to excellent (intraclass correlation coefficients: SSNV=0.44, RPV=0.61, SCV=0.92).

Conclusion. Assessment of AS from non-apical views is feasible, reproducible and valuable over A5CV so its use is encouraged.

1

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

1. PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

La estenosis aórtica es una patología de especial relevancia en nuestro medio por su elevada prevalencia, sobre todo en la población anciana (afecta al 10-15% de los individuos mayores de 80 años), así como por la morbilidad y mortalidad asociada a las fases más avanzadas de la enfermedad sin tratamiento percutáneo o quirúrgico. Un diagnóstico temprano y seguimiento acorde a la gradación inicial de la valvulopatía es esencial para garantizar un pronóstico favorable en esta entidad. En este sentido, las pruebas de imagen juegan un papel fundamental. Entre ellas, la ecocardiografía transtorácica es la más importante por su alta disponibilidad, bajo coste, inocuidad para el paciente y precisión diagnóstica. El plano de exploración ecocardiográfico más habitual, en la inmensa mayoría de las Unidades de Imagen Cardíaca, es el apical de 5 cámaras dada la elevada factibilidad para la interrogación Doppler de la válvula aórtica y la buena correlación de los gradientes estimados desde el mismo con el estudio invasivo mediante cateterismo. Existen sin embargo planos adicionales, como el paraesternal derecho, el subcostal o el supraesternal, poco empleados en el día a día, que pueden constituir una alternativa en los casos de ausencia de ventana apical y cuyo valor adicional a la exploración estándar es poco conocido. La presente tesis tiene como objetivo profundizar en el estudio del papel de los planos no apicales en la evaluación de la estenosis aórtica, analizando la factibilidad y reproducibilidad de los mismos, su valor en la reclasificación al alza de la estenosis graduada inicialmente desde el plano apical 5 cámaras y la trascendencia pronóstica de esta reclasificación.

2

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

La estenosis aórtica (EA) es la enfermedad valvular más frecuente en los países occidentales. Según el *“Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease”* supone $\approx 1/3$ de las valvulopatías izquierdas (1). La prevalencia de la enfermedad guarda una relación estrecha con envejecimiento. Así los resultados del *“Tromsø study”*, realizado sobre una población noruega de 3.273 individuos, mostraron un aumento progresivo de las tasas de EA a medida se incrementaba la franja de edad: 0,2% entre 50 y 59 años, 1,3% entre 60 y 69 años, 3,9% entre 70 y 79 años y 9,8% entre 80 y 89 años (2). Datos recientes de nuestro país confirman estos hallazgos; en el estudio transversal publicado en 2020 por Ramos Jiménez y cols que incluyó 522 participantes ≥ 65 años, la prevalencia global de EA fue 4,2% aunque en el grupo de mayores de 85 años alcanzó el 12,5% (3). Teniendo en consideración la creciente inversión de la pirámide poblacional que está experimentando España cabe esperar un aumento significativo de pacientes con EA durante las próximas décadas. A modo de ejemplo, los habitantes de >80 años en 2014 eran $\approx 2.650.000$ y la cifra estimada para 2064 será de $\approx 8.850.000$ (4) con lo que podemos pronosticar que el número de casos de EA en este grupo se multiplicará por 3. La EA parece ser más frecuente en hombres que en mujeres (5) y notablemente menos prevalente en la raza negra que en la caucásica (6).

2.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La EA se debe a la degeneración estructural y progresiva de la válvula aórtica (VA) que conduce a una reducción gradual en su apertura. Desde el punto de vista patogénico debemos distinguir tres entidades que pueden llevar al desarrollo de EA: la

degeneración valvular asociada a la edad, las alteraciones congénitas de la válvula aórtica (fundamentalmente la *válvula aórtica bicúspide*; VAB) y la *enfermedad valvular reumática* (EVR).

— *Degeneración valvular asociada a la edad* (“EA degenerativa”). Representa el 80% de los casos de EA en Estados Unidos y Europa (1) lo que la convierte en la primera causa de esta valvulopatía en adultos, sobre todo en >70 años. Aunque fue considerada inicialmente como una consecuencia del desgaste funcional del tejido valvular en el tiempo, la evidencia actual respalda la existencia de un proceso inflamatorio, con múltiples similitudes con la aterosclerosis, como mecanismo subyacente responsable de la degradación valvular. Tres hallazgos apuntan en este sentido:

- i. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como el sexo masculino, el tabaquismo, la hipertensión (HTA), los niveles elevados lipoproteína de baja densidad (LDL) y de lipoproteína a así como la diabetes mellitus (DM) se asocian a un incremento del riesgo de EA degenerativa (7).
- ii. La disfunción endotelial, infiltración lipídica, neoangiogénesis y calcinosis, fenómenos propios de la aterosclerosis, están presentes en la degeneración valvular asociada a la edad a la edad (8).
- iii. Al igual que la hemorragia intraplaca promueve la progresión de la ateromatosis, la hemorragia intravalva, fenómeno observado con frecuencia en el EA degenerativa, favorece de progresión de la estenosis (9).

Hay sin embargo algunas importantes diferencias entre la aterosclerosis vascular y degeneración valvular asociada a la edad. La aterosclerosis es un proceso cuya evolución de caracteriza por fases de inestabilidad con ruptura de la placa que puede llevar a una complicación mayor (p. ej. infarto de miocardio (IAM), ictus). Por el contrario el degeneración de la valvular asociada a la edad es un proceso de evolución estable, sin asociación a eventos agudos, que conduce a la calcificación extensa y permanente de la VA. Aterosclerosis y EA degenerativa tienen similitudes en lo que respecta al inicio de la enfermedad, pero muestran mecanismos diferentes de

progresión a nivel tisular. Mientras que la inflamación y la infiltración lipídica están involucradas en el estadio más precoz de la degeneración de la válvula, no parecen ser las principales fuerzas impulsoras de la progresión de la misma que se relaciona con otros fenómenos como el estrés mecánico (10) (figura 1).

El trabajo de Probst y cols, en el que se analizaron 2.527 pacientes consecutivos con EA degenerativa sometidos a cirugía en un único centro entre a lo largo de 10 años, plantea la posibilidad de un componente genético de esta entidad. Estos investigadores documentaron 5 familias con al menos 3 descendientes afectados y el análisis de una de ellas permitió vincular a 48 pacientes de 34 núcleos distribuidos en 13 generaciones que se remontaba a un antepasado común (11).

— *VAB*. Abarca la mayoría de los casos restantes. La *VAB* es una malformación valvular frecuente, con una prevalencia poblacional 0,5-2%, y de predominio en varones (relación hombre-mujer 3:1) (12). En este tipo de VA dos cúspides están unidas con lo que la estructura valvular es bivalva. La fusión de velos coronario derecho e izquierdo (VCD-VCI) es la más común (presente en $\approx 2/3$ de los casos), seguida de la fusión de VCD y no coronario (VCD-VNC; $\approx 1/3$ de los casos) (13). La fusión VNC-VCI es excepcional.

La degeneración valvular que lleva a la estenosis acontece como norma antes que en las válvulas aórticas trivalvas (VAT), generalmente en la década 50-60 años; de hecho en población <70 años el fenotipo biscúspide es el más frecuente dentro de la EA (14). La morfología valvular condiciona un incremento de la fuerza de cizallamiento producida por el flujo sanguíneo sobre el tejido valvular que es superior al de las VAT; este aspecto es uno de los determinantes clave en el proceso de degeneración acelerada en la *VAB* (15). Aunque no se ha detectado una alteración genética específica responsable, el estudio de Huntington y cols, en el que se realizaron ecocardiogramas a familiares de 30 pacientes con *VAB*, demostró la presencia de la enfermedad en al menos un familiar de primer grado en el 36,7% (16). Es posible que las mutaciones causantes de la patología promuevan además la calcificación valvular acelerada.

La VAB se asocia anomalías estructurales de la pared aórtica que pueden llevar tanto a la dilatación como a la disección, fenómenos con incidencia incrementada en esta entidad (17). Por otra parte, el patrón de apertura asimétrica produce una alteración en la dirección del flujo que desencadena una distribución desigual de la tensión de la pared aórtica y patrones de dilatación diferentes en función del tipo de VAB. Mediante análisis de flujo tetradimensional (4D) con resonancia magnética (RM) se ha evidenciado que en la variante VCD-VCI el flujo se orienta hacia la región anterior derecha de la aorta y luego se propaga en una dirección helicoidal hacia la derecha, lo que conduce a la dilatación de la raíz aórtica y del segmento ascendente. Por el contrario, en las VCI-VNC el flujo se proyecta hacia la aorta posterior derecha con la consecuente dilatación del arco aórtico (18).

- *EVR*. La faringitis por estreptococo grupo A (EGA) es el precursor etiológico de la fiebre reumática aguda, aunque juegan un papel relevante factores ambientales (la desnutrición, el hacinamiento y el nivel socioeconómico bajo) y factores del huésped (el antígeno D8/17 de los linfocitos B y algunos antígenos de histocompatibilidad de clase II). Las proteínas M del EGA comparten epítomos (sitios determinantes antigénicos reconocidos por los anticuerpos) con proteínas halladas en las válvulas cardíacas, lo que sugiere que éste mimetismo molecular contribuye al daño valvular. La fase aguda de la EVR se caracteriza por una valvulitis intersticial inflamatoria, que evoluciona durante su resolución a la cicatrización, con engrosamiento, fusión y retracción valvular y la consiguiente estenosis y/o insuficiencia (19). Aunque la EVR es excepcional en el momento actual en los países industrializados, debido fundamentalmente a las mejoras en el tratamiento antibiótico de la faringoamigalitis estreptocócica que previene el daño valvular, sigue siendo una causa importante de EA en los países en desarrollo (20) y se asocia, de forma casi permanente, a la afectación concomitante de la válvula mitral (VM) (21).

La enfermedad de Paget, la irradiación mediastínica y la enfermedad renal crónica pueden acelerar la progresión de EA en todas las variantes. Por su prevalencia cabe destacar el papel de ésta última. Así más del 50% de los pacientes >65 años en diálisis

presentan calcificación de la VA y en éstos se ha observado una mayor disminución anual del área valvular en comparación con pacientes con función renal normal (22).

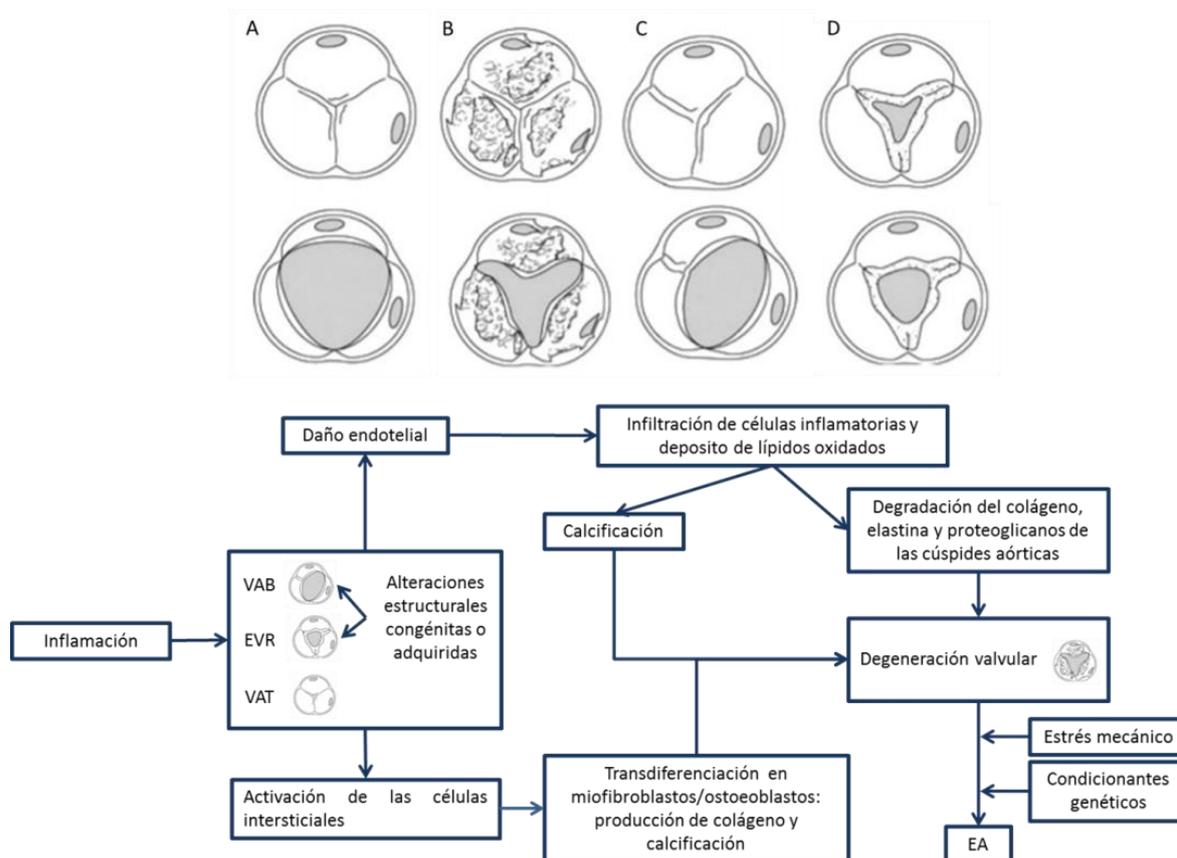


Figura 1. Etiología y patogénesis de la estenosis aórtica. A. Válvula aórtica trivalva normal B. Válvula aórtica trivalva degenerativa, C. Válvula aórtica bicúspide (subtipo fusión de velos coronario derecho-no coronario), D. válvula aórtica reumática. Adaptado de las referencias (8) y (23). EA: estenosis aórtica, EVR: enfermedad valvular reumática, VAB: válvula aórtica bicúspide, VAT: válvula aórtica trivalva.

2.3. FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA

El estadio inicial de la enfermedad se caracteriza por una alteración estructural de la VA sin reducción significativa del área valvular aórtica (AVA). A medida que la degeneración valvular progresa se genera una obstrucción gradual al vaciamiento del ventrículo izquierdo (VI) que se compensa incrementando la presión sistólica dentro de la cavidad y prolongando la eyección; de esta forma se mantiene un gasto cardiaco (GC) normal. La pérdida de energía como consecuencia del paso de flujo sanguíneo a través de

la estenosis produce una caída de presión, lo cual genera un gradiente sistólico entre el VI y la aorta proporcional a la reducción del AVA (24). El aumento mantenido de la presión sistólica en la cámara ventricular conduce a la hipertrofia compensadora de las paredes (HVI) que suele ser de tipo concéntrico. Según la ley de Laplace, esta respuesta adaptativa mantiene el estrés parietal normal inicialmente. Sin embargo, conforme la estenosis avanza, el aumento de la HVI lleva finalmente a una disminución de la distensibilidad ventricular, al ascenso de las presiones de llenado y a la congestión pulmonar. En los pacientes con EA la alteración de la función diastólica es, por tanto, el fenómeno fisiopatológico subyacente fundamental en el desarrollo de insuficiencia cardiaca (ICC)(25).

LA EA se asocia a isquemia miocárdica por distintos mecanismos. Por una parte, la coexistencia de una enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, que se documenta en >50% de los casos. Este hallazgo está justificado por la edad avanzada de los pacientes y la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Existe un subgrupo de casos que desarrollan angina sin apreciarse obstrucción coronaria. Múltiples factores, que favorecen el desbalance aporte/demanda, pueden explicar éste fenómeno: el incremento de masa miocárdica, el mayor consumo de oxígeno generado por la elevada presión sistólica y la prolongación del período eyectivo, el menor aporte sanguíneo en el seno de un acortamiento de la diástole y el aumento de la presión parietal en esta fase del ciclo cardíaco y finalmente un incremento de la distancia entre los capilares y las fibras miocárdicas (26).

En individuos sanos el ejercicio físico produce vasodilatación periférica pero el aumento del GC impide la caída de la presión arterial (PA). En pacientes con EA la incapacidad del VI para incrementar el GC, debido a la obstrucción a la eyección generada por la estenosis, conduce a la reducción de la PA con el esfuerzo. A esto se puede asociar además la inducción de un reflejo mediado por la activación de barorreceptores subendocárdicos ante un aumento desproporcionado de presión en el VI durante la actividad física que produce una súbita vasodilatación periférica. Estas son las bases del síncope en la EA grave (27).

La sobrecarga funcional, unida a la isquemia de predominio en la región subendocárdica, puede provocar la pérdida de cardiomiocitos y alterar la función sistólica del VI en estadios avanzados de la enfermedad, con el consecuente desarrollo de ICC con fracción de eyección (FEVI) deprimida que puede ser franca. La claudicación del ventrículo derecho (VD), como consecuencia de la hipertensión pulmonar en el seno de una EA grave muy evolucionada, lleva a cuadros de ICC global.

En resumen la “triada clásica” de síntomas atribuidos a la EA son disnea por ICC, ángor y síncope. En el momento actual, dada la capacidad para un diagnóstico temprano con técnicas no invasivas, las manifestaciones clínicas más frecuentes son la disnea de esfuerzo o disminución de la tolerancia al ejercicio, los presíncopes con la actividad física intensa y la angina de esfuerzo. Estas manifestaciones clínicas “precoces” no son específicas y suponen un reto diagnóstico. Por ejemplo, la disnea puede estar justificada por la deshabitación a la actividad física o la coexistencia de una neumopatía, el edema maleolar puede tener causas diferentes a la ICC como la insuficiencia venosa o el efecto adverso de determinados fármacos como las dihidropiridinas, y el dolor torácico puede ser difícil de caracterizar. No hay un “valor aislado” de gradiente transvalvular o AVA que indique cuando aparecerán los síntomas en los pacientes con EA. En la mayoría de casos, es poco frecuente el desarrollo de clínica hasta que la EA es grave definiendo este estadio por parámetros anatómico-funcionales (ver más adelante) (23). La aparición de síntomas en el seno de una EA grave es un aviso de que se han superado los mecanismos de compensación fisiológica de la estenosis y determina un punto de inflexión en la evolución del paciente; sin tratamiento el pronóstico a corto-medio plazo es ominoso (28).

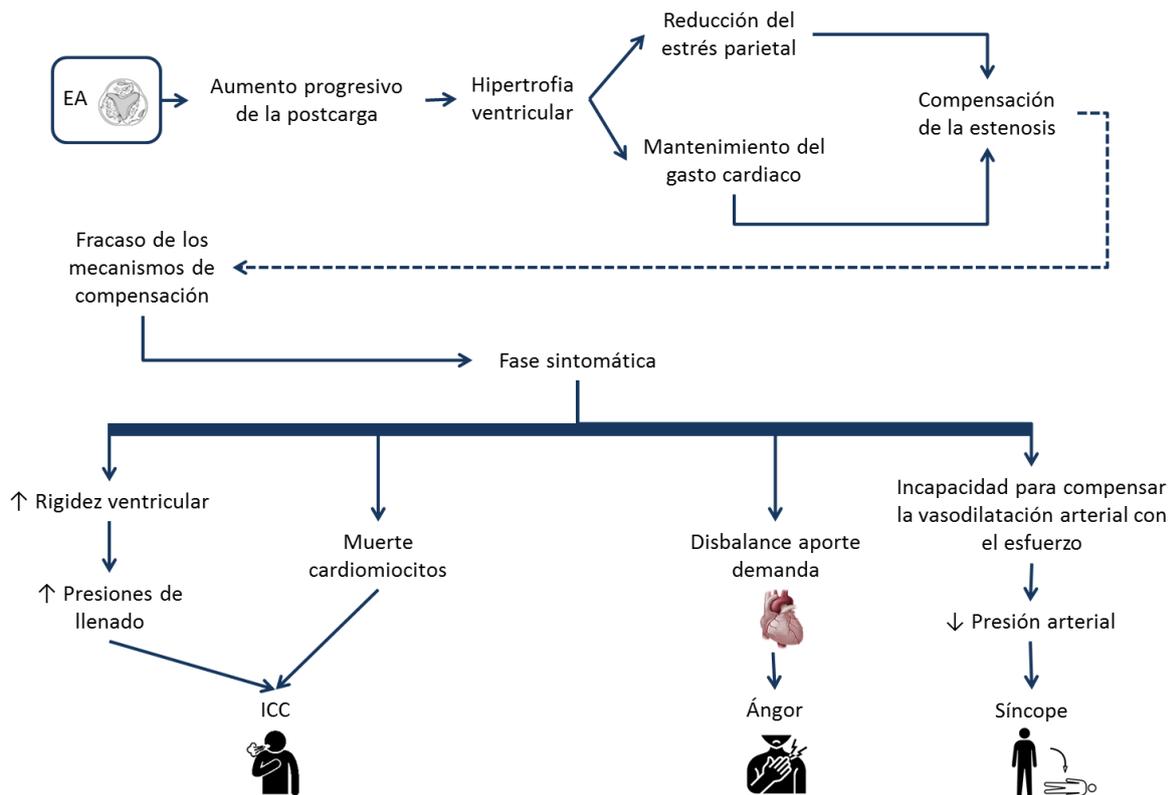


Figura 2. Fisiopatología y clínica de la estenosis aórtica. Elaboración propia. EA: estenosis aórtica, ICC: insuficiencia cardíaca.

2.4. DIAGNÓSTICO

2.4.1. Exploración física

La exploración física proporciona el primer indicio que orienta a la presencia de una EA. La auscultación se caracteriza por un soplo sistólico *crescendo-decreciente*, o de morfología romboidal, que se escucha mejor en el segundo espacio intercostal derecho (foco aórtico) e irradia a las carótidas. Pese a que no hay un hallazgo o combinación de hallazgos que tengan una alta precisión para el diagnóstico de una EA grave (29) cabe destacar que con la progresión de la enfermedad el segundo tono (S2) disminuye, llegando a desaparecer como consecuencia de la reducción de motilidad de las valvas. La abolición de S2 es el signo más específico (98%) para descartar una EA significativa (30). La prolongación del periodo de eyección puede causar un desdoblamiento paradójico de S2, debido al cierre más temprano de la válvula pulmonar. En fases avanzadas de la

valvulopatía debe tenerse en cuenta que el soplo puede reducir su intensidad, en el contexto de una depresión de la función sistólica, con lo que ésta no guarda, por tanto, relación directa con la gravedad. Otra manifestación ocasional en la EA es la presencia de un soplo musical de alta frecuencia en el ápex; es el conocido fenómeno de Gallavardin. Guarda similitud con el soplo de la insuficiencia mitral (IM) aunque, a diferencia de ésta, no se aprecia irradiación axilar y se acentúa con el enlentecimiento de la frecuencia cardíaca (p. ej. tras una pausa compensatoria postextrasistolia) (31). Finalmente, en pacientes con EA puede detectarse un cuarto tono como consecuencia de la contracción vigorosa de la aurícula izquierda (AI) frente a un VI no distensible. Acompañando a los hallazgos auscultatorios, en la EA destaca un pulso carotideo de amplitud disminuida (*parvus*) y velocidad de ascenso lenta (*tardus*).

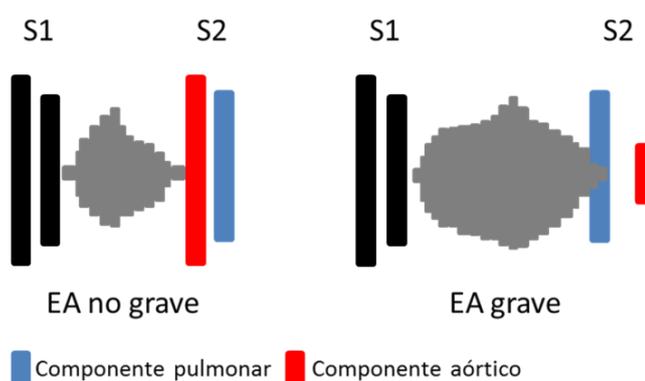


Figura 3. Soplo característico de la estenosis aórtica. En los diagramas se expresan los hallazgos diferenciales entre una estenosis grave y una estenosis no grave; prolongación de la duración del soplo, retardo del pico de máxima intensidad, desdoblamiento paradójico de segundo tono cardíaco y reducción del componente aórtico del mismo. Elaboración propia. S1; primer tono cardíaco, S2; segundo tono cardíaco.

2.4.2. Ecocardiografía transtorácica

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es hoy en día la principal técnica de imagen para el diagnóstico de la EA debido a su alta disponibilidad, seguridad, bajo coste y excelente capacidad para evaluar la morfología y función de la VA.

La evaluación morfológica de la VA se basa a en el análisis de imágenes bidimensionales (2D), obtenidas fundamentalmente a través de los planos paraesternal

largo (PEL) y paraesternal corto (PEC), si bien en pacientes con mala ventana se logran adquirir en ocasiones empleando el plano subcostal (SC). A través de éstas se puede determinar el número de valvas así como su espesor, calcificación y movilidad.

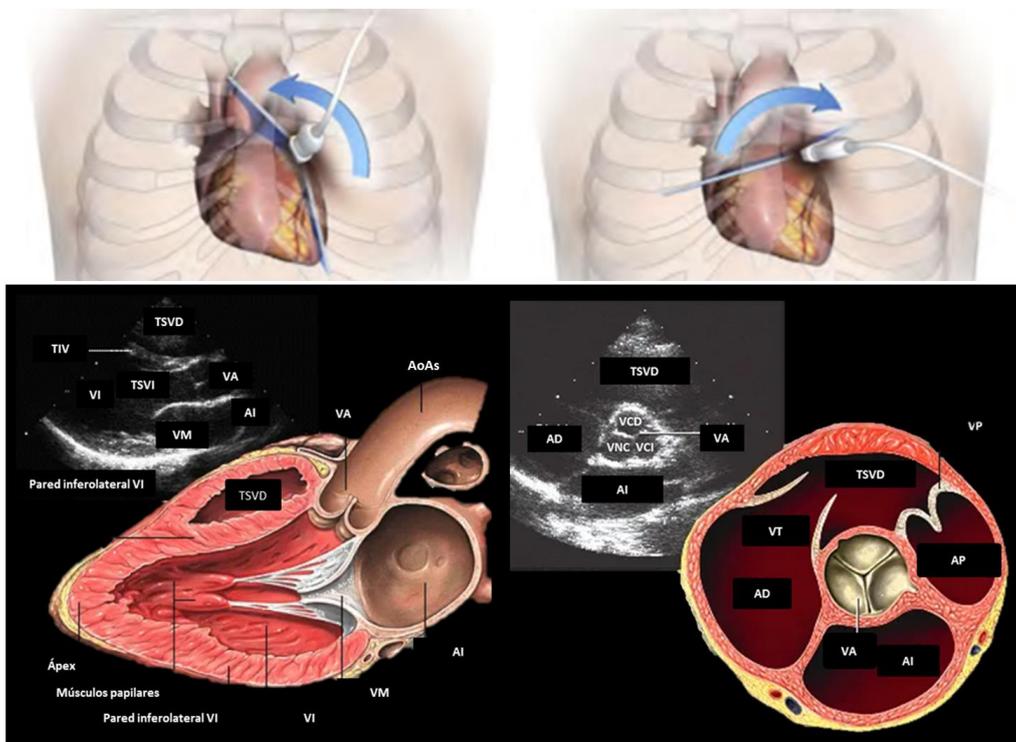


Figura 4. Planos de ecocardiografía transtorácica empleados en la valoración morfológica del válvula aórtica. A; plano paraesternal largo (sonda en tercer espacio intercostal con la muesca apuntando al brazo derecho del paciente), B; plano paraesternal corto (giro antihorario de la sonda 90° desde la posición del plano paraesternal largo). Adaptado de la referencia (32). AD: aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, AoAs: aorta ascendente, AP: arteria pulmonar, TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho, TIV; tabique interventricular, TSVD: tracto de salida del ventrículo izquierdo, TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo, VA: válvula aórtica, VCD: velo coronariano derecho, VCI: velo coronariano izquierdo, VI ventrículo izquierdo, VM: válvula mitral, VNC: velo no coronariano, VP: válvula pulmonar, VT: válvula tricúspide.

La EA degenerativa sobre una VAT se caracteriza por velos engrosados con movilidad reducida y calcificación prominente (típicamente más acentuada en el centro y en las bases de las cúspides) que puede graduarse semicuantitativamente en función su extensión y la presencia de sombra acústica de leve (pocas áreas ecodensas con pequeñas sombras acústicas) a grave (extenso engrosamiento difuso de las valvas con sombra acústica prominente; figura 5A) (23). La fusión comisural no es un hallazgo frecuente y el orificio de apertura tiene forma de estrella (figura 5B).

La reducción de la motilidad se traduce en una disminución en la separación de las valvas en sístole (*figura 5A*). Múltiples estudios han evaluado el valor de la separación máxima entre cúspides en el diagnóstico de EA. Los resultados de los mismo concluyen que una distancia de apertura máxima $<7-8$ mm tiene una alta sensibilidad (80-90%) detectar la presencia de una EA grave, mientras que valores $>11-12$ mm prácticamente la descartan (33–36). Estos trabajos cuentan, sin embargo, con importantes limitaciones, como el pequeño tamaño de las poblaciones analizadas ($n<100$) y el empleo de una metodología muy heterogénea (medición empleando modo ecográfico M vs modo 2D, medición en un solo plano vs promedio de mediciones en múltiples planos y técnicas de referencias dispares; gradientes estimados con Doppler espectral vs gradientes estimados mediante estudio invasivo). Además debe tenerse en cuenta que aspectos técnicos, como la angulación del plano de corte, o la calidad de la ventana ecocardiográfica pueden generar variaciones importantes en la medida de la distancia de apertura máxima. Por todos estos motivos, la separación sistólica entre las valvas debe considerarse como un parámetro morfológico de ayuda en la evaluación de la EA pero no debe emplearse de forma aislada en la gradación de la valvulopatía.

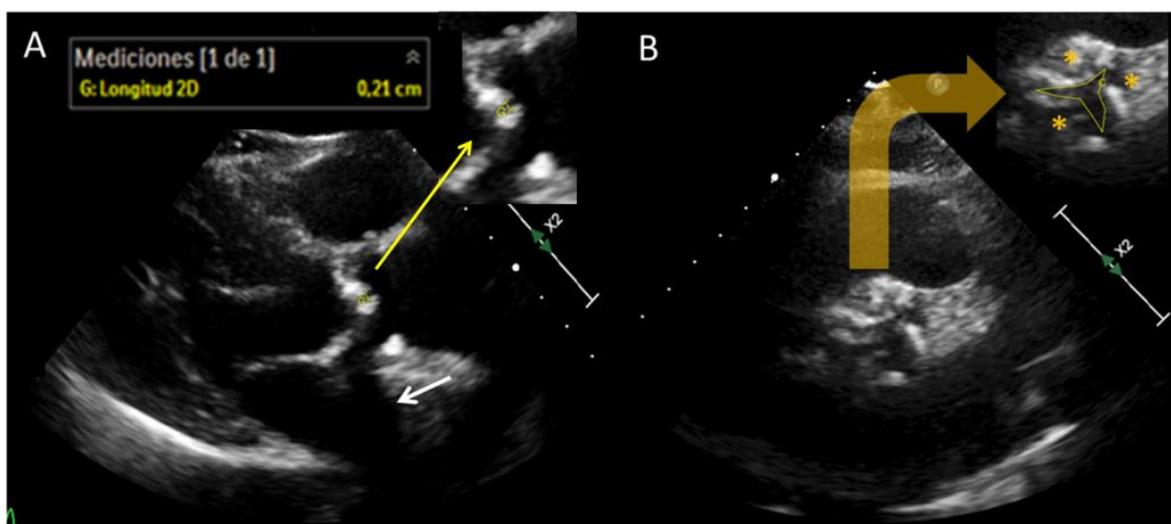


Figura 5. Evaluación morfológica de la válvula aórtica. A. Plano paraesternal largo; se aprecia una válvula aórtica con extensa calcificación (fecha blanca: sombra acústica generada por la válvula). La separación sistólica máxima entre valvas es de 2,1 mm, dato a favor de una estenosis significativa, B. Plano paraesternal corto; se identifican 3 valvas (asteriscos) con apertura sistólica reducida y en forma de estrella, hallazgos propios de una estenosis sobre una válvula trivalva degenerativa. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

La VAB se distingue por la presencia de dos en lugar de tres cúspides. La VAB con fusión VCD-VCI se caracteriza por una valva anterior más grande y una posterior más pequeña, mientras que en los casos de fusión VCD-VNC se aprecia una cúspide derecha de mayor tamaño y otra izquierda de menor dimensión. La presencia de dos cúspides del mismo tamaño (“VAB perfecta”) es poco frecuente. Los *rafes* (zona de adherencia entre velos en el lugar que debería corresponder a una comisura) son comunes; la extendida clasificación de Sievers categoriza la VAB en función de su número (figura 6) (37). Su existencia puede llevar a la falsa apariencia de tres cúspides en diástole; el diagnóstico de VAB es, por lo tanto, más fiable cuando las dos cúspides, sus comisuras y el característico orificio valvular con forma elíptica se identifican en el plano PEC durante la sístole. En el plano PEL es frecuente la presencia de una apertura y cierre valvular asimétrico, la morfología sistólica en cúpula y el prolapso diastólico de una o ambas valvas. Todas estas particularidades, sin embargo, son menos específicas en términos diagnósticos que la imagen sistólica en la vista PEC.

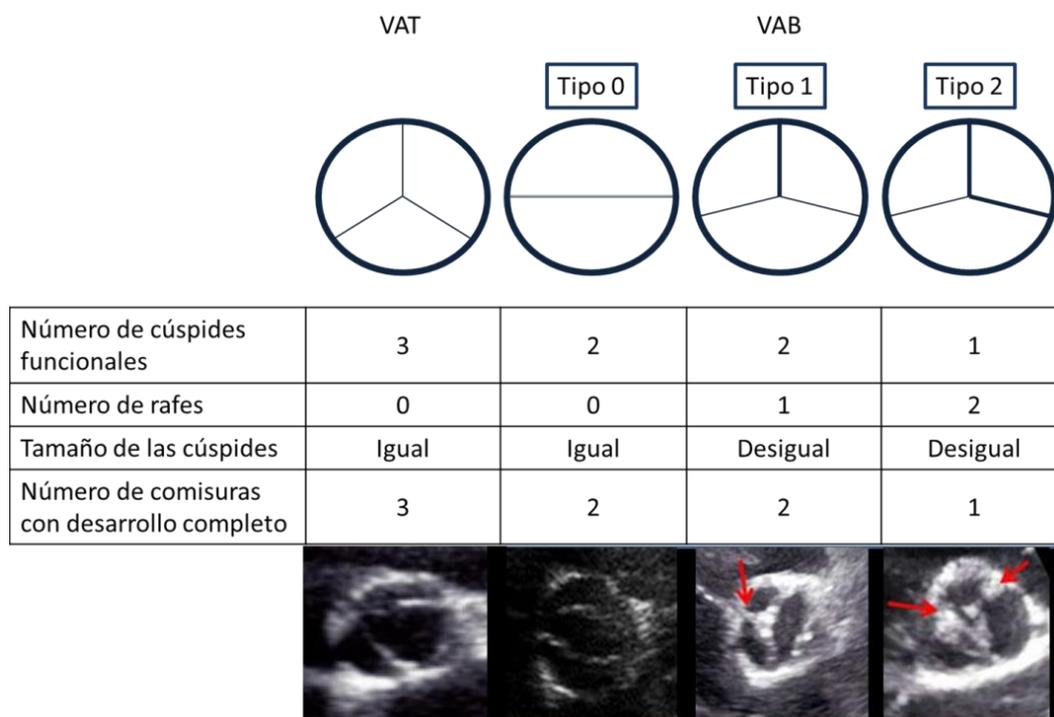


Figura 6. Clasificación de Sievers de las válvulas aórticas bicúspides. El tipo 0 (sin rafes) corresponde a la denominada válvula aórtica bicúspide “perfecta”. El tipo I con fusión de velos derecho e izquierdo es el más frecuente. El tipo II es el menos prevalente. Adaptado de la referencia (37). VAT: válvula aórtica trivalva, VAB: válvula aórtica bicúspide. En los ejemplos las flechas rojas indican la localización de los rafes.

La EA reumática se caracteriza por la fusión comisural, lo que resulta en una orificio sistólico triangular, con engrosamiento y calcificación más acentuado a lo largo de los bordes de las cúspides. Como se ha indicado en el apartado “*Etiología y patogenia*”, la EVR casi siempre afecta de forma concomitante a la VM, por lo que en la mayoría de los casos se apreciarán datos patológicos distintivos en esta válvula como la apertura *en domo*.

La evaluación funcional de la VA, determinante para la gradación de la EA, se fundamenta en cuatro medidas principales: la velocidad máxima del flujo sanguíneo a través de la VA (VMax), el gradiente transvalvular aórtico medio (GM) y el AVA. Antes de profundizar en estos parámetros conviene revisar una serie de conceptos básicos de la dinámica de fluidos. Cuando un flujo sanguíneo se aproxima a una obstrucción fija, este caso la VA, acelera hasta punto de estrechez máxima. Como se ha comentado previamente, la pérdida de energía secundaria al paso de flujo sanguíneo a través de la obstrucción produce una caída de presión, con lo que se genera un gradiente (en este caso entre el VI y la raíz aórtica). El chorro se contrae para acomodarse el orificio estenótico u *orificio valvular anatómico*. Cabe destacar que una vez atravesado éste, antes de expandirse y rellenar la raíz aortica, el flujo se continúa contrayendo durante una corta distancia formando la denominada vena contracta (VC). La sección transversal de la VC representa el *orificio valvular efectivo*, que es de menor dimensión que el anatómico. Será a este nivel donde el incremento de velocidad del flujo y la caída de la presión serán máximos. Diferenciar ambos orificios es importante; mientras que el área del orificio valvular anatómico (AVAnt) es responsable de la obstrucción al flujo, el área del orificio valvular efectivo (AVAef) es el principal determinante de la supervivencia a largo plazo en los pacientes con EA (38) (*figura 7*).

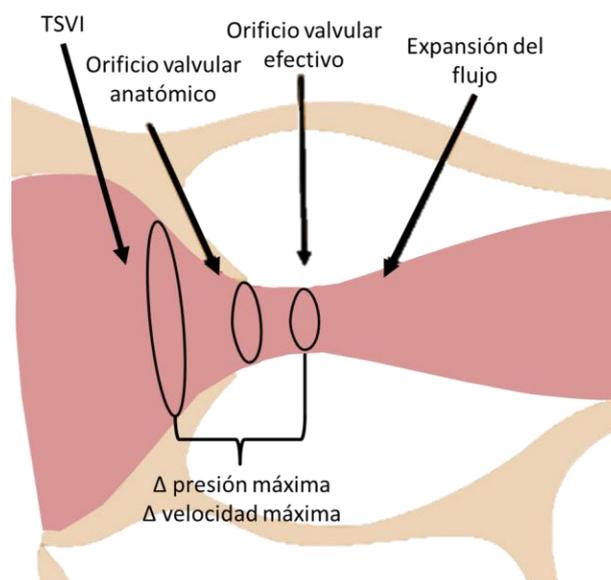


Figura 7. Representación esquemática del flujo sanguíneo a través de orificio valvular aórtico. Elaboración propia. TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo.

2.4.2.1. Velocidad máxima y gradiente medio

Una VA normal es distensible; se abre por completo en sístole sin ofrecer apenas resistencia al paso de la sangre procedente del VI. A medida que la VA degenera, su apertura se hace progresivamente más restrictiva y como consecuencia la VMax y el GM se incrementarán de forma proporcional a la gravedad de la valvulopatía. Su estimación será por lo tanto de ayuda a la hora de graduar la EA.

El fundamento que subyace al cálculo de VMax mediante ecocardiografía es el denominado *efecto Doppler-Fizeau*, que describe el cambio en la frecuencia percibida de cualquier movimiento ondulatorio cuando el emisor, o foco de ondas, y el receptor, u observador, se desplazan uno respecto a otro. Este fenómeno fue observado por primera vez en las ondas sonoras en 1842 por el físico austriaco Christian Andreas Doppler y descrito por el físico francés Armand Hippolyte Louis Fizeau en 1848 en las ondas electromagnéticas (luz), de ahí su nombre.

Cuando una fuente productora de un sonido está en reposo respecto a un observador la frecuencia de recepción será igual a la frecuencia de emisión. Si la fuente

productora se aleja del observador, la frecuencia de la señal recibida por el mismo será menor que la emitida. Por el contrario, si la fuente productora de sonido se acerca al observador habrá una compresión de las ondas que hará que el sonido recibido sea de mayor frecuencia que el emitido (*figura 8*).

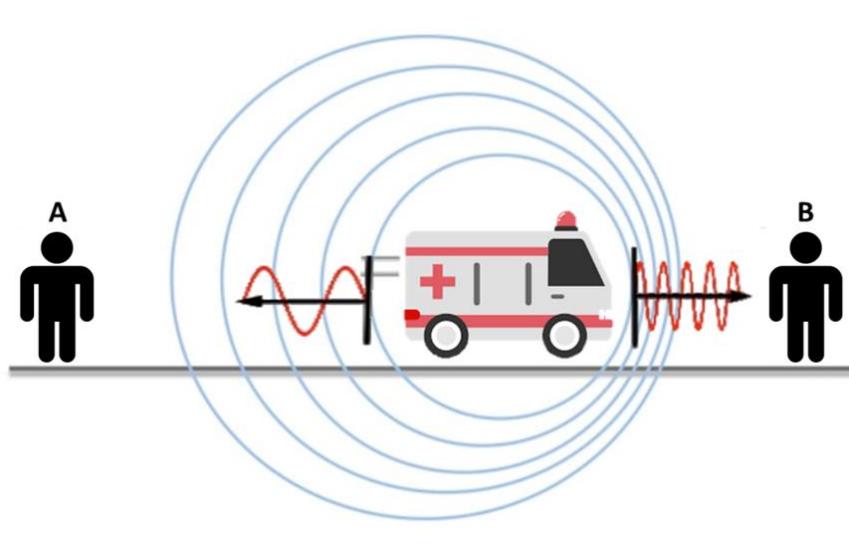


Figura 8. Efecto Doppler-Fizeau. Un objeto en movimiento (ambulancia) emite un sonido que es recibido por dos observadores (individuos A y B). Las ondas sonoras al alejarse del individuo A reducen su frecuencia con lo que el tono percibido por éste será más grave. Por el contrario, las ondas sonoras al acercarse al individuo B incrementan su frecuencia con lo que el tono percibido por este observador será más agudo. Elaboración propia.

El mismo efecto se puede observar en el caso de la *reflexión* de ondas sonoras. Cuando una onda generada por un emisor estático es reflejada por un objeto y vuelve al emisor la frecuencia de recepción será igual a la original si el objeto reflector es estático. Sin embargo, si el reflector está en movimiento las ondas reflejadas o *ecos* incrementarán o decrementarán su frecuencia en función de que el reflector se aleje o se acerque al emisor respectivamente.

En ecocardiografía se emplean ultrasonidos (US); ondas sonoras cuya frecuencia supera el límite perceptible por el oído humano. La fuente de emisión es el transductor o sonda de US. Se trata de una fuente estática compuesta por cristales piezoeléctricos que al ser estimulados por una corriente generan un haz de US capaz de penetrar en el

paciente. Al alcanzar el corazón, las células sanguíneas (fundamentalmente eritrocitos) contra los que el haz colisiona en su trayectoria reflejan parte de los US en todas las direcciones. A pesar de que solo una fracción vuelve al transductor, los billones de eritrocitos en el torrente sanguíneo generaran colectivamente una reflexión de suficiente magnitud para ser detectada y analizada por el ecocardiógrafo. Los eritrocitos no son estructuras estáticas sino que están en continuo movimiento a través de las cámaras cardiacas y grandes vasos, con lo que los ecos, de acuerdo al *efecto Doppler-Fizeau*, presentaran una frecuencia mayor o menor a la frecuencia de emisión original en función de que la dirección del flujo sanguíneo se aleje o acerque al transductor (figura 9).

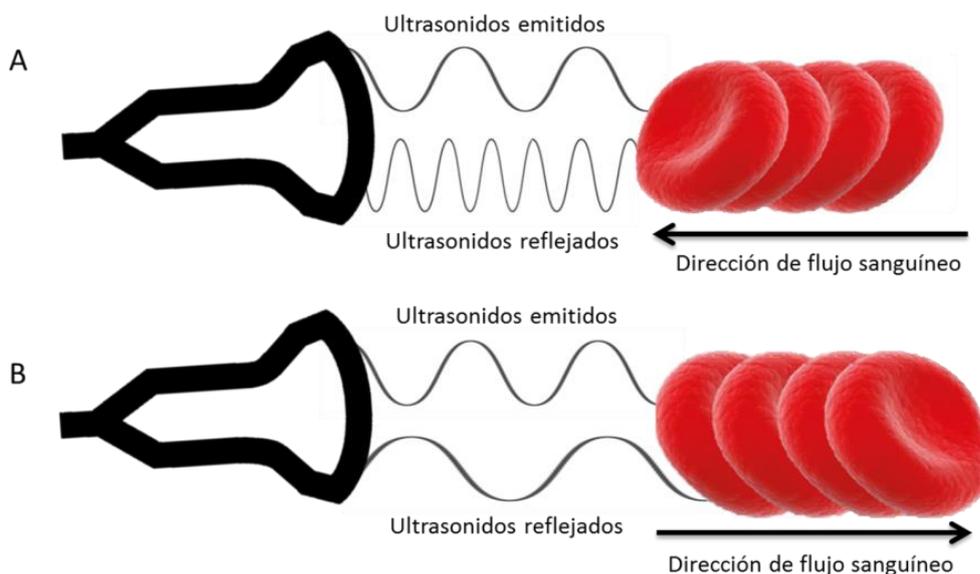


Figura 9. Efecto Doppler-Fizeau aplicado a la ecografía. El traductor genera un haz de ultrasonidos que choca con un flujo sanguíneo. Cuando el flujo de acerca al transductor los ultrasonidos reflejados por los eritrocitos, o ecos, incrementan su frecuencia (A). Por el contrario, si el flujo de aleja del transductor los ecos reducen su frecuencia (B). Elaboración propia.

La variación de frecuencia (Δf) entre los US emitidos (f_0) y los reflejados (f_r) puede calcularse mediante la *ecuación Doppler*:

$$\Delta f = 2 \frac{f_0 v \cos\theta}{c}$$

donde v es la velocidad del flujo sanguíneo, $\cos\theta$ el coseno del ángulo entre el haz de US y vector del flujo sanguíneo y c la velocidad de los US en la sangre (1540 m/s; es una constante). v puede por lo tanto estimarse si conocemos el resto de componentes de la fórmula (figura 10).

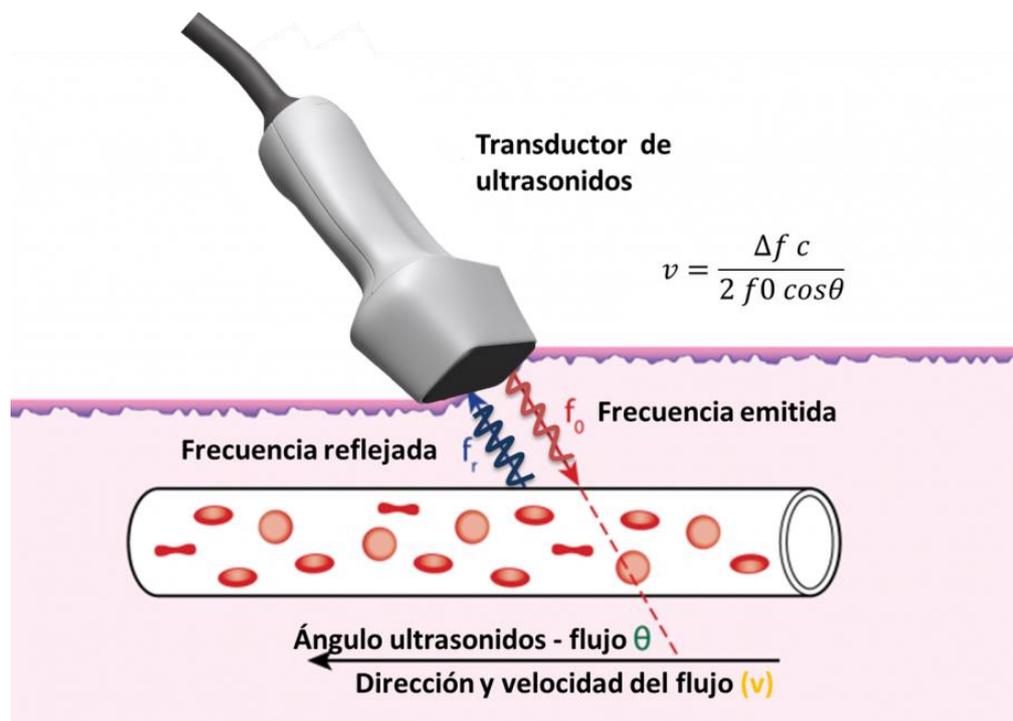


Figura 10. Ejemplo de una estimación de la velocidad del flujo sanguíneo en un vaso empleando la técnica Doppler. El transductor emite ultrasonidos (US) en una frecuencia original (f_0). Parte de estos US serán reflejados por los eritrocitos que se encuentra en la trayectoria del haz. En este caso la dirección del flujo sanguíneo (derecha-izquierda) se acerca transductor, con lo que la frecuencia de los US reflejados (f_r) o ecos será mayor que la de los ultrasonidos emitidos. La velocidad del flujo sanguíneo (v) puede estimarse fácilmente calculando la diferencia de frecuencia entre US emitidos y reflejados (Δf) si conocemos la velocidad de la US en la sangre ($c=1540$ m/s) así como el coseno del ángulo entre el haz de US y el flujo sanguíneo (θ). Elaboración propia.

Los transductores de US empleados hoy en día en laboratorios de ecocardiografía integran junto con la imagen bidimensional (2D) distintas modalidades Doppler que podemos emplear para estudiar flujos endocavitarios. Éstas nos dan información sobre la dirección y la velocidad de los flujos a lo largo del ciclo cardiaco, siendo la base para el cálculo la ecuación Doppler. Existen tres tipos fundamentales: Doppler espectral de onda continua (CWD), Doppler espectral de onda pulsada (PWD) y el Doppler color:

- En el modo CWD el transductor emplea dos cristales piezoeléctricos; uno de ellos emite US de forma continua mientras que el otro recibe los ecos procedentes de los flujos contra los que el haz impacta. El CWD permite analizar los flujos que se encuentran en la trayectoria del haz de US siendo capaz de registrar velocidades elevadas. No tiene capacidad, sin embargo, para la discriminación espacial; es decir, no da información sobre la localización del punto de velocidad máxima.
- En el modo PWD el traductor emplea un solo cristal piezoeléctrico que emite y recibe pulsos de US. Con esta modalidad, a diferencia del CWD, se pueden estudiar los flujos endocavitarios en un punto concreto de la trayectoria del haz o *volumen de muestra*. La desventaja del PWD es que no tiene capacidad para registrar altas velocidades debido al fenómeno de *aliasing* (39).
- El modo Doppler color, variante del PWD, identifica los flujos endocavitarios en un volumen de muestra. Los flujos se representan mediante un código de colores; por convención, en la gama roja, por encima de la línea de base de la escala, los que se acercan al transductor y en la gama azul, por debajo de la línea de base de la escala, los que se alejan. Los flujos que superan el límite de la escala se presentan con un patrón heterogéneo en forma de mosaico de colores.

En el estudio del flujo transvalvular aórtico será de utilidad el empleo conjunto de la imagen 2D y los diferentes modos Doppler. La imagen 2D ayuda a localizar anatómicamente la VA y el Doppler color a definir el flujo a su través. Con estas referencias es fácil orientar un haz de US, representado por una línea de exploración, paralelo al flujo. La velocidad sistólica máxima estimada a lo largo de esa línea de exploración, en ausencia de estenosis sub o supravalvular, se corresponde con la VMax (*figura 11*).

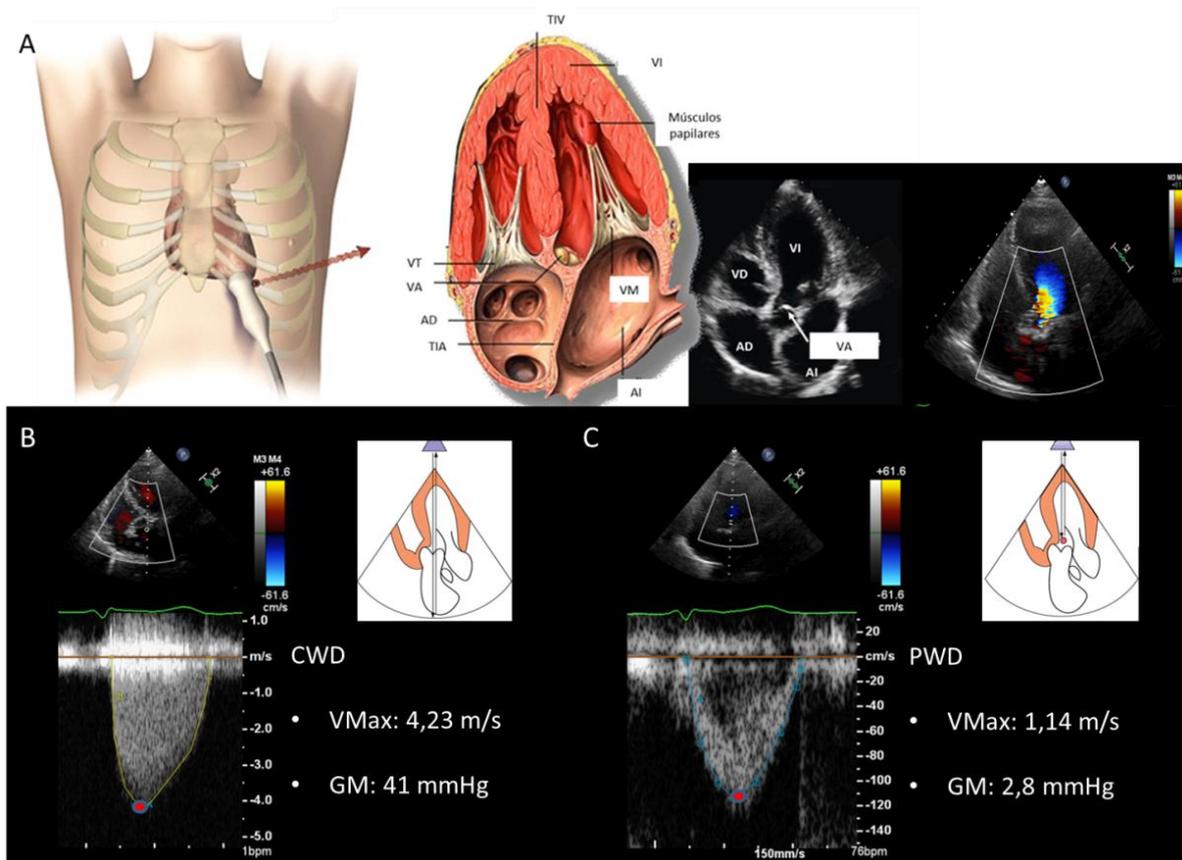


Figura 11. Estudio del flujo a través de la VA con ecocardiografía Doppler. A. El plano apical de 5 cámaras (API5c) es el más utilizado para la evaluación del flujo transvalvular aórtico por su capacidad para localizar la válvula aórtica, el flujo transvalvular (con la ayuda del Doppler color) y orientar un línea de exploración Doppler paralela al mismo. En la imagen B se expone una representación del espectro de velocidades del flujo estimadas con Doppler continuo a través de esa línea de exploración. Por convención los flujos que se dirigen al transductor se muestran como señales por encima de la línea de base, mientras que los que se alejan se muestran como señales por debajo de la misma. El eje x representa el tiempo y el eje y la velocidad. En el plano APIC5c el flujo transvalvular aórtico se aleja del transductor, con lo que será representado a través de una curva de velocidad sistólica (inicio tras el QRS del ECG) negativa cuya envolvente traduce la velocidad máxima del flujo a lo largo del ciclo cardiaco. El pico de velocidad de la curva se corresponde con la velocidad transvalvular aórtica máxima (punto rojo). El trazado de la curva permite al software de ecografía promediar los gradientes máximos derivados de las velocidades y calcular el gradiente medio. La imagen C muestra una representación de una señal de Doppler pulsado (PWD). En esta variante de Doppler espectral se selecciona un punto de exploración concreto, o volumen de muestra, dentro de la línea de exploración; en este caso se ha localizado a nivel el tracto de salida del ventrículo izquierdo. El flujo en dicho punto se representa mediante una curva de velocidad sistólica cuya superficie traduce la velocidad máxima del flujo a este nivel a lo largo del ciclo cardiaco. En el plano APIC5c el flujo sistólico en el TSVI se aleja del transductor, con lo que será representado como una señal negativa cuyo pico de velocidad corresponde con la velocidad máxima en esa localización (punto rojo). El Doppler pulsado no puede registrar flujos de alta velocidad, propios de una EA, al estar limitado por el denominado fenómeno de aliasing, con lo que no será útil para calcular la velocidad transvalvular aórtica máxima; se empleará para la estimación del área valvular a través de la ecuación de continuidad como se expondrá en el correspondiente apartado. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. AD: aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, VA: válvula aórtica, VI: ventrículo izquierdo, VM: válvula mitral, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima, VT: válvula tricúspide, TIA: tabique interauricular, TIV: tabique interventricular.

Como se puede observar analizando en detalle la ecuación Doppler, el valor de v va a estar influenciado por el $\cos\theta$. El efecto de este parámetro será menor cuanto más se aproxime a 0 el ángulo entre el haz de US y flujo sanguíneo (θ). Así, en el caso de una orientación completamente paralela haz-flujo el ángulo ($\theta=0$) no afecta al valor de v ($\cos 0=1$). A medida que el ángulo haz-flujo se incrementa, el $\cos\theta < 1$ con lo que su efecto deberá ser tomado en consideración; no hacerlo llevará a infraestimar v como se muestra en el ejemplo de la *figura 12*.

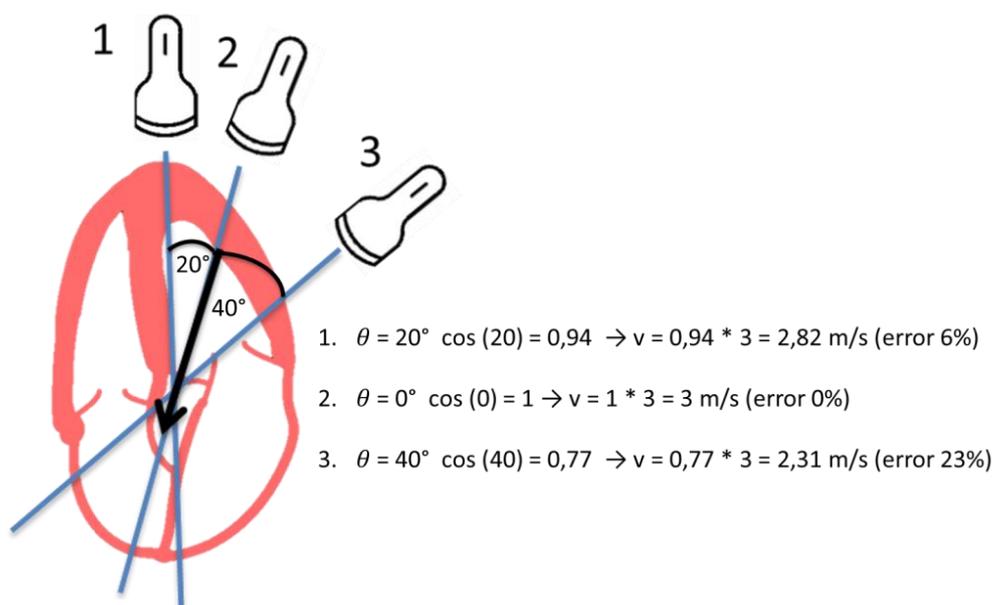


Figura 12. Efecto del ángulo haz de ultrasonidos-flujo en la estimación de la velocidad transvalvular aórtica máxima. En este ejemplo partimos de una velocidad transvalvular aórtica máxima real de 3 m/s y tres posiciones del transductor de ultrasonidos (1-3) que permiten diferentes alineaciones de la línea de exploración Doppler continuo (líneas azules) respecto al flujo (flecha negra). Si no tenemos en cuenta el ángulo haz-flujo (θ) y asumimos que es 0 en las tres posiciones se producirán errores de cálculo. En 1 ($\theta=20^\circ$) el error será del 6% pero en 3, dada la mayor oblicuidad ($\theta=40^\circ$), será del 23%. Elaboración propia.

Cabe destacar que el software de los equipos de ecocardiografía para el cálculo de v asume por defecto un $\theta=0$. Es fácil de entender, por tanto, que la orientación de haz de US será crucial para una estimación veraz de VMax. La selección de un adecuado plano de exploración y la habilidad del operador serán factores esenciales para conseguir la mejor alineación haz-flujo y que el cálculo de VMax sea más exacto. Con respecto al plano de exploración, el apical de 5 cámaras (API5c) es el empleado de forma estándar en los

laboratorios de ecocardiografía ya que permite una buena alineación del flujo transvalvular en la mayoría de los casos (*ejemplo de la figura 11*) (40,41). Sin embargo, la anatomía de algunos pacientes puede condicionar que la mejor alineación, y por tanto la mayor VMax, se consiga desde otros planos como el paraesternal derecho (PED) (42,43), subcostal (SC) o el supraesternal (SE) (44). Este es el motivo por el que las sociedades científicas recomiendan la interrogación con CWD desde todos las vistas disponibles, tanto API5c como planos no apicales (PNA) (23). Esta aproximación tiene el inconveniente de que prolongar la duración de la exploración ecocardiográfica. Por otro lado, la evidencia disponible en la literatura sobre la rentabilidad de la adición de los PNA al estudio aislado desde API5c es limitada (40,42,43,45) . Estos han sido causas fundamentales por lo que, en términos generales, la evaluación multiplano del flujo transvalvular aórtico no se ha generalizado.

Se han sugerido estrategias adicionales para mejorar la estimación de VMax mediante la técnica Doppler:

- Sistemas de corrección angular. Son ampliamente utilizados ecografía vascular. Se basan en el cálculo del ángulo entre la línea de exploración Doppler y el flujo a estudio, cuya dirección es fácilmente identificable en el caso de un vaso sanguíneo con la ayuda de Doppler color. La introducción de este parámetro en la ecuación Doppler incrementa la exactitud en el cálculo de la velocidad del flujo (*figura 13*). A diferencia de los vasos, en el caso del flujo transvalvular aórtico la dirección real del vector de mayor velocidad no se puede predecir de manera fiable. Por este motivo los sistemas de corrección angular no son de ayuda para la estimación de VMax. Su empleo, de hecho, está desaconsejado (23).

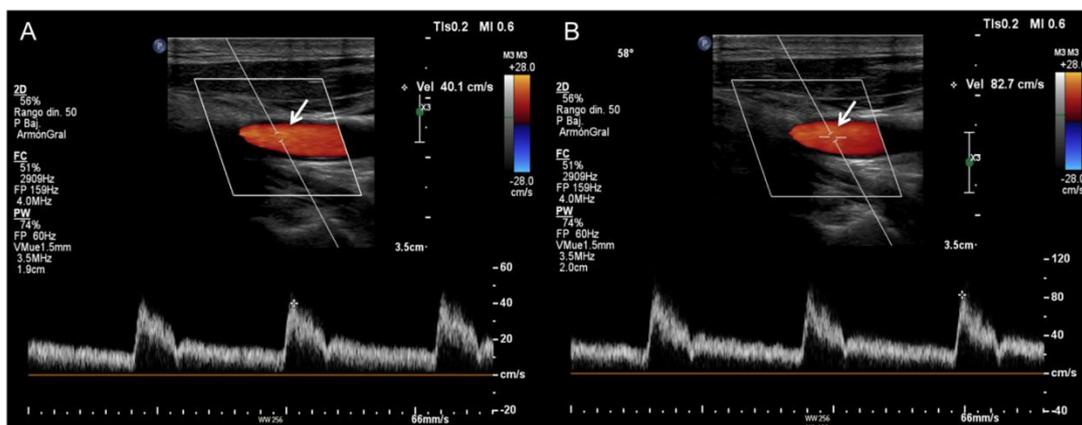


Figura 13. Corrección angular. En este caso el ángulo entre la línea de exploración Doppler y el flujo del vaso (carótida común derecha) es de 58 grados. La estimación de velocidad, empleando Doppler pulsado y seleccionando un volumen de muestra en el centro del vaso (figura A; flecha), es de 40 cm/s. Si realizamos una corrección del ángulo, orientando el volumen de muestra paralelo a la dirección del flujo (figura B; flecha), la velocidad estimada es el doble (82,7 cm/s). Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

— Transductor ciego (modo CWD sin imagen) o PEDOF (Pulse Echo Doppler Flow). Su uso ha sido clásicamente recomendado para la estimación de velocidades por permitir, dado su reducido tamaño, un mejor posicionamiento y una angulación que los transductores bidimensionales, lo que facilita el alineamiento de los flujos transvalvulares (46) (figura 12). Se requiere, sin embargo, adiestramiento y experiencia para su correcto uso dado la ausencia de las referencias anatómicas, pues la sonda carece de imagen 2D que ayude a su orientación. A modo de ejemplo, no es inusual confundir el chorro de eyección aórtico con otros como un chorro de insuficiencia mitral (IM) o de insuficiencia tricúspide (IT). Se debe tener en consideración la duración (anchura) de las curvas de velocidad; las señales de IM e IT, por existir mayor presión diastólica en la VA que en las aurículas, aparecen durante la contracción isovolumétrica, es decir, con el inicio de QRS del electrocardiograma (ECG), a diferencia del espectrograma aórtico que aparece más tardíamente.

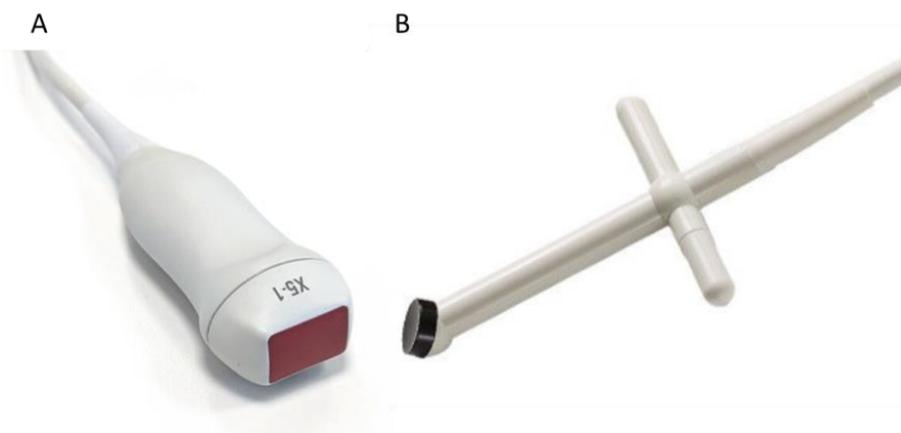


Figura 14. Sonda bidimensional (A) vs sonda ciega (B).

El gradiente de presión se obtienen a partir de la velocidad empleando la *ecuación de Bernoulli*:

$$\text{Gradiente} = \frac{1}{2} \rho (V2^2 - V1^2) + \rho \int_1^2 \frac{dv}{dt} ds + R(n)$$

donde $V1$ representa la velocidad del flujo proximal a la estenosis, $V2$ la velocidad distal a la estenosis, ρ la densidad de la sangre, dv/dt el cambio de velocidad del flujo respecto al tiempo, ds la distancia durante la cual la presión decrece, R la resistencia viscosa del vaso y n la viscosidad de la sangre. El primer término de la ecuación designa el componente de aceleración local entre dos puntos, el segundo denota el componente de aceleración convectiva y el tercero hace referencia a las pérdidas friccionales viscosas entre dos puntos. Esta compleja ecuación se puede simplificar eliminando el segundo y tercer componente, pues su contribución es generalmente insignificante, y aproximando el valor de $\frac{1}{2}\rho$ a 4 con lo cual la expresión se reduce a:

$$\text{Gradiente} = 4 (V2^2 - V1^2)$$

La ecuación se puede abreviar todavía más eliminando la velocidad proximal (aproximación razonable cuando esta es $<1,5$ m/s). La ecuación final o *ecuación de Bernoulli simplificada*, que es la empleada regularmente en ecocardiografía, sería:

$$\text{Gradiente} = 4 V2^2(47)$$

El GM se computa promediando los gradientes instantáneos máximos durante el período de eyección; existe software ad hoc para el cálculo incluido en los ecocardiógrafos y estaciones de trabajo actuales (*figura 11*). En las situaciones en las que la velocidad proximal a la estenosis no se deba obviar (p. ej. si esta es $\geq 1,5$ m/s) su inclusión para estimación del GM es compleja, por lo que no se recomienda este parámetro para categorizar la EA.

Además de las velocidades y gradientes, la forma de la curva CWD puede proporcionar una ayuda adicional para distinguir la gravedad de la estenosis y diferenciar una EA de una obstrucción dinámica subvalvular, propia de otras patologías como la miocardiopatía hipertrófica (MCH). Así en las EA leves la morfología de la curva es triangular y el pico de VMax es temprano. A medida que la EA progresa la curva se hace más redondeada y el pico de VMax se atrasa. La obstrucción subvalvular dinámica se caracteriza por una la curva cóncava hacia arriba en la sístole temprana con un pico de VMax tardío (“morfología en daga”) (39). En la *figura 15* se muestran ejemplos ilustrativos de curvas de velocidad CWD en EA de diferentes grados (A-C)

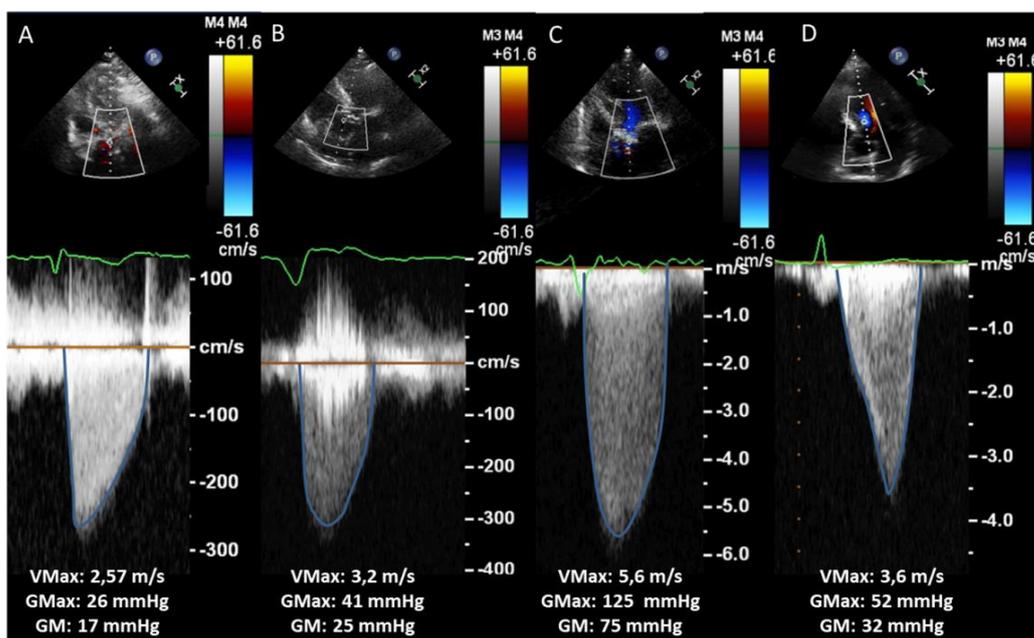


Figura 15. Gradación de la estenosis aórtica a través de los parámetros velocidad máxima, gradiente máximo y gradiente medio. A. Estenosis aórtica leve. Se puede apreciar la morfología triangular de la curva de velocidad Doppler continuo con pico máximo temprano. A medida que la estenosis progresa (B: estenosis moderada, C: estenosis grave) la curva se hace redondeada y el pico máximo es más tardío. D; estenosis subvalvular dinámica. En este caso la curva de velocidad adquiere característica forma “en daga” con pico máximo retardado. VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima, GMax: gradiente transvalvular aórtico máximo, GM: gradiente transvalvular aórtico medio. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

La estimación de la VMax y gradientes transvalvulares mediante Doppler espectral es rápida y sencilla. El cálculo de gradientes ha sido validado en un gran número de estudios que han empleado el cateterismo como técnica de referencia (41,48–56). Por la dependencia del flujo transvalvular (ver más adelante), el mejor acuerdo entre los gradientes obtenidos con Doppler espectral y la estimación invasiva se obtiene cuando ambas medidas se realizan de forma simultánea.

La VMax es el parámetro que cuenta con mayor evidencia, fundamentada en estudios prospectivos, en la predicción de eventos cardiovasculares (57–61) en pacientes con EA. A modo de resumen podemos afirmar que menos del 30% de los pacientes con una VMax < 3 m/s (EA leve) necesitarán una intervención de la válvula a los 5 años. Por el contrario, el pronóstico empeora significativamente cuando la VMax > 4 m/s (EA grave); la probabilidad de sobrevivir sin intervencionismo valvular en estos casos es $\leq 25\%$ (figura 16). Los pacientes con VMax entre 3 y 4 m/s (EA moderada) presentan un pronóstico intermedio; alrededor de la mitad necesitarán cirugía a los 4 años.

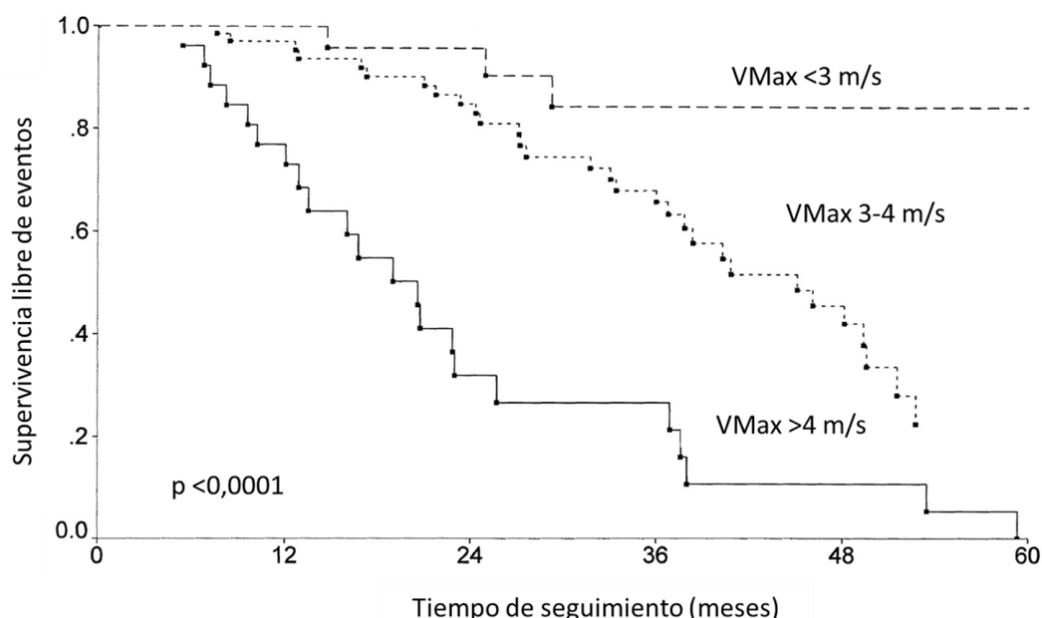


Figura 16. Pronóstico de la estenosis aórtica de acuerdo la gradación basada en velocidad transvalvular aórtica máxima. Adaptado de la referencia (57). Otto CM et al. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95(9):2262–70. Estudio prospectivo llevado a cabo sobre 123 pacientes asintomáticos con estenosis aórtica. El seguimiento medio fue de $2,5 \pm 1,4$ años. La velocidad transvalvular aórtica máxima en el estudio ecocardiográfico basal fue predictor independiente de eventos (muerte o necesidad de recambio valvular). VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

Los estudios en la literatura que han evaluado el valor pronóstico del GM ecocardiográfico son más reducidos. Dada la buena correlación con el GM invasivo es plausible que ambos índices sean similares en este aspecto. El reciente trabajo de Vulesevic y cols (62) demostró, en una cohorte prospectiva de 234 pacientes con EA moderada o grave, la superioridad del GM sobre el AVA en el pronóstico de eventos relacionados con la valvulopatía (muerte, desarrollo de síntomas). El GM fue predictor de eventos en todos los grados de EA con independencia del AVA y mientras que el AVA solo lo fue en pacientes con EA moderada ($GM < 40$ mmHg y $AVA \geq 1$ cm²). Los pacientes con gradiente elevado y $AVA \geq 1$ cm² (EA moderada o grave discordante) tuvieron igual pronóstico que aquellos con gradiente elevado y $AVA < 1$ cm² (EA grave concordante)

Las principales limitaciones de los parámetros VMax y GM son los siguientes:

- La interposición de aire o el calcio valvular puede impedir la penetración de los US, con lo que la identificación de la envolvente de la curva espectral Doppler puede ser difícil en algunos casos.
- La estimación de la velocidad transvalvular depende de la angulación entre el haz de US y el flujo transvalvular aórtico; una angulación $>20\%$ puede conducir a un error significativo ($>6\%$; *figura 12*).
- El empleo de la ecuación de Bernouilli simplificada para el cálculo de los gradientes transvalvulares hace que en las circunstancias en las que los factores eliminados de la ecuación completa tengan relevancia (p. ej. velocidad elevada a nivel del TSVI, presente en patologías como la membrana subaórtica o la MCH entre otras) la estimación de éstos sea inexacta.
- Las velocidades y los gradientes transvalvulares derivados son parámetros *flujo dependientes*. Este aspecto es especialmente relevante. En situación hiperflujo, como por ejemplo en los casos en los que coexiste una insuficiencia aórtica (IAO) significativa o en estados hiperdinámicos (p. ej. fiebre, anemia), la VMax y el GM pueden elevarse significativamente en ausencia de una EA grave. Las condiciones

que llevan una reducción del flujo transvalvular (p. ej. disfunción sistólica del VI, estenosis mitral) tendrán el efecto opuesto.

- Fenómeno de recuperación de la presión. La conversión de energía potencial en energía cinética como consecuencia del paso de sangre a través de la VA lleva a un incremento en la velocidad de flujo y una caída de la presión como se ha expuesto. A pesar de que parte de la energía cinética se disipa en forma de calor, debido a las turbulencias y a las pérdidas viscosas, en la zona distal a la estenosis otra parte vuelve a transformarse en energía potencial, lo cual causa una deceleración del flujo y un incremento o recuperación de presión. La velocidad estimada con técnica Doppler corresponderán a la velocidad del flujo a nivel de la VC y el gradiente derivado de esta, por lo tanto, a la diferencia de presión VI-VC. Estos parámetros no tienen en consideración el fenómeno de recuperación de la presión (FRP). Éste es responsable de la variación en la estimación del gradiente transvalvular entre la ecocardiografía y el estudio invasivo mediante cateterismo, en el que la presión aórtica se mide en la raíz, distal a la VC, y la recuperación de presión es tomada en cuenta. En términos generales la diferencia de valores ecocardiografía-cateterismo ronda el 10-15%, si bien en ocasiones puede ser muy superior (63,64). Intervienen en la magnitud del FRP varios factores: el flujo transvalvular aórtico (>GC conduce a >FRP) (65,66), el AVA y la morfología del orificio estenótico (el FRP es mayor en AVA grandes que en AVA pequeñas y en jets centrales que en jets excéntricos) (53–55) y el tamaño de la cámara distal. Este último condicionante parece ser más importante; el FRP se incrementa a medida que el calibre de la cámara distal se reduce (64,66). La siguiente fórmula ha sido propuesta y validada para la corrección de la estimación de los gradientes ecocardiográficos:

$$RP = 4 v^2 \frac{2AVAef}{AAoAs} \left(\frac{1-AVAef}{AAoAs} \right) \quad (64)$$

donde el AVAef se obtiene a través de la ecuación de continuidad (ver más adelante) y AAoAs es al área de la aorta ascendente inmediatamente distal a la

unión sinutubular. Analizando la ecuación es fácil concluir que el FRP guarda una relación inversa con el tamaño de la aorta ascendente. En la mayoría de los adultos con EA la magnitud del FRP es pequeña cuando el diámetro de la aorta ascendente es >30 mm; un calibre menor, sin embargo, debe de tenerse en cuenta, pues la caída inicial de presión desde el VI hasta el orificio valvular puede ser significativamente mayor que la caída de presión neta real entre el VI y la aorta ascendente, que es la medida fisiopatológica relevante (67). En esta circunstancia, la EA puede estar sobreestimada si empleamos velocidades y/o gradientes ecocardiográficos no corregidos.

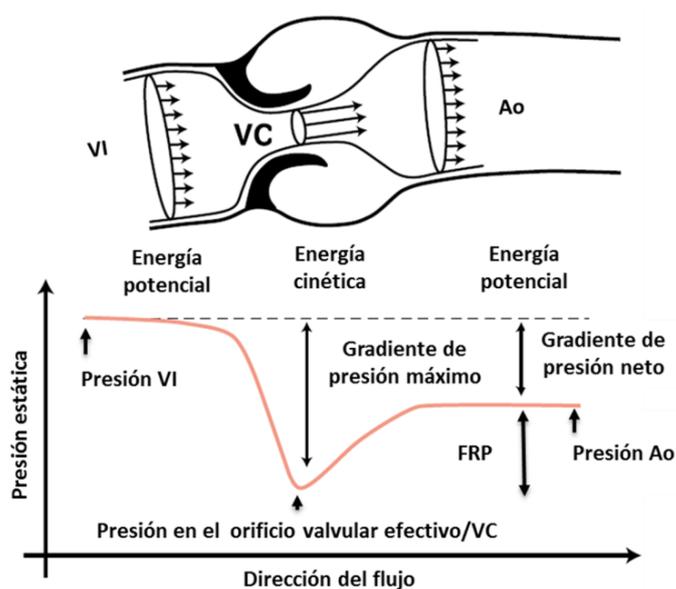


Figura 17. Fenómeno de recuperación de la presión. Adaptado de la referencia (68). Ao: aorta, FRP: fenómeno de recuperación de la presión, VC: vena contracta, VI ventrículo izquierdo.

2.4.2.2. Ecuación de continuidad

La ETT permite la estimación del AVA a través de la denominada *ecuación de continuidad* (EqCont). Dicha ecuación se basa en el concepto conservación de la masa que manifiesta que, en un conducto, sin importar su sección mientras no existan derivaciones, la cantidad de fluido que entra por uno de sus extremos debe salir por el otro. Aplicado a la VA, el volumen eyectado a través TSVI durante la sístole debe ser el mismo que atraviesa el orificio valvular. El volumen sistólico a nivel del TSVI se puede calcular

multiplicando su área por la integral velocidad tiempo (ITV) del flujo sistólico a dicho nivel. El área del TSVI se puede determinar con la fórmula $\pi \times r^2$, asumiendo una morfología circular de su sección transversal. La ITV se interpreta como la longitud de la columna de sangre que pasa por un punto en una fase del ciclo cardiaco. Mediante PWD, localizando un volumen de muestra a nivel del TSVI, se obtiene la curva Doppler espectral de flujo sistólico en dicho punto; trazando la envolvente de la curva el software del equipo de ecocardiografía infiere IVT. Para calcular el volumen sistólico a través del orificio de la VA se necesita, de igual forma, su área y la IVT a dicho nivel. La IVT se extrae de la curva CWD del flujo transvalvular aórtico. De esta forma se genera una expresión matemática con la que se puede calcular el AVA (figura 18).

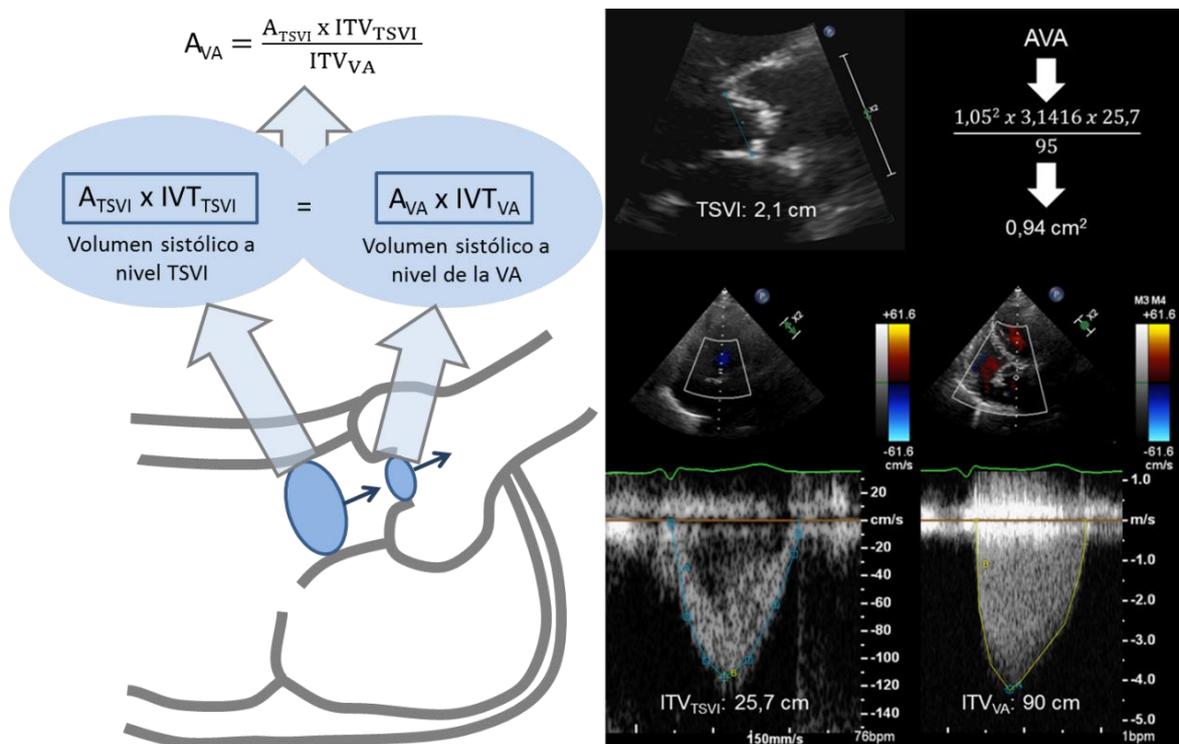


Figura 18. Ecuación de continuidad. A: área, ITV: integral velocidad tiempo, VA: válvula aórtica, TSVI: área del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Elaboración propia.

La utilización de IVT tanto en el numerador como en el denominador proporciona una estimación, por tanto, de valores medios de área promediados para toda la sístole. La EqCont no añade ningún coeficiente empírico de contracción oficial con lo que el AVA

calculada con esta expresión se corresponde con el área en la zona más estrecha, es decir, con el área de la VC (AVAef).

Desde el punto de vista técnico se debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- La medición del diámetro del TSVI debe realizarse en mesosístole empleando el plano PEL y, aunque no hay existe un consenso general, preferiblemente a nivel del anillo valvular (*figura 18*) por contar con referencias anatómicas claras, mayor reproducibilidad y mejor correlación con la estimación del AVA mediante cateterismo, a través de la ecuación de Gorlin, respecto a mediciones infraanuales (69).
- Para obtener la curva de velocidad del TSVI se utiliza el plano API5c colocando el volumen de muestra a nivel del anillo de la VA. Con un posicionamiento adecuado se consigue una curva de bordes suave con un pico bien definido (*figura 11 y figura 18*). En ocasiones la dispersión espectral, debido a la convergencia de flujo, no permite obtener una curva de suficiente calidad, con lo que el volumen de muestra debe desplazarse desde el anillo hacia la cavidad ventricular, generalmente de 0,5 a 1 cm, hasta conseguir una curva bien definida. En estos casos el diámetro del TSVI debería medirse en la misma localización.

El AVA estimada mediante la EqCont es un parámetro de cálculo sencillo que ha sido validado tomando como referencia el AVA invasiva (70–72). A diferencia de la VMax, hay relativamente pocos estudios en la literatura que hayan demostrado una asociación independiente entre supervivencia y AVA. La mayoría de los datos disponibles sugieren que el límite para predecir una evolución adversa de los pacientes con EA está en un AVA $<0,8-1 \text{ cm}^2$ o un AVA indexada por superficie corporal (AVA index) $<0,5-0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (73–76).

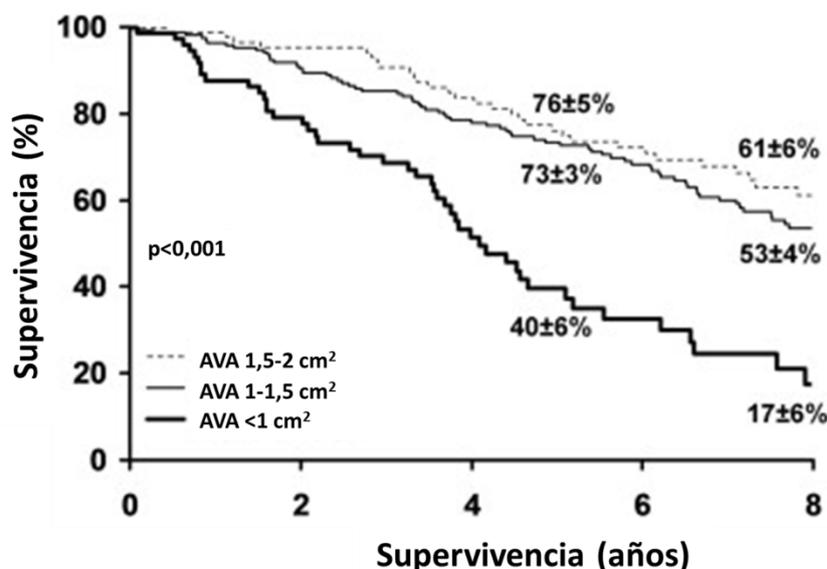


Figura 19. Pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica en función del área valvular. AVA: área valvular aórtica. Adaptado de la referencia (74); Malouf J et al. Aortic valve stenosis in community medical practice: determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(6):1421–7. Estudio retrospectivo llevado a cabo sobre 360 pacientes con estenosis aórtica. El seguimiento medio fue de $7,5 \pm 4,2$ años. El área valvular aórtica fue predictor independiente de supervivencia (razón de riesgo ajustada para AVA <1cm²: 1,81, IC 95%: 1,19-2,70, $p < 0,01$).

Dentro de las principales limitaciones del cálculo del AVA a través de la EqCont destacan las siguientes:

- La dimensión del AVA puede variar como consecuencia de los cambios en las tasas de flujo transvalvular. En adultos con FEVI conservada éste efecto es mínimo. Sin embargo puede ser importante en pacientes con disfunción ventricular sistólica. En estos casos el VI puede no generar la suficiente energía para vencer la inercia que se requiere para abrir al máximo la VA, con lo que se puede producir una importante reducción del orificio valvular en ausencia de una EA grave (EA *pseudograve*) (77)
- La variabilidad inter e intraobservador publicada para la medida del TSVI alcanza valores de $\approx 5 \pm 4\%$ y $\approx 3 \pm 2\%$ respectivamente (78). Esta oscilación de medida, aunque no parezca importante, se eleva al cuadrado en la EqCont con lo que se convierte en la principal fuente imprecisión en el cálculo del AVA. A modo de ejemplo, en el caso de la *figura 18*, si en lugar de 2,1 cm la medición del TSVI fuese

de 2,2 cm (incremento de 0,1 cm; variación del 5%) el AVA estimada sería de 1,03 cm² pasando la estenosis de grave a moderada.

- La EqCont asume que la morfología del TSVI es circular, cuando en realidad otras técnicas de imagen como la TC han demostrado que es elíptica. El área de TSVI, al aplicar la fórmula del área del círculo, puede llegar a ser infraestimada entre el 15-20% con la consecuente repercusión en el valor obtenido del AVA (79).
- Las medición de la ITV del TSVI parte de la suposición de que el flujo es laminar y con una distribución espacial plana, es decir, la velocidad en el centro es igual que la velocidad en los extremos del flujo. Cuando la medida de la ITV del TSVI se hace a distancia del anillo valvular aórtico, debido a la existencia de convergencia de flujo, el perfil de velocidad puede no ser plano, obteniéndose velocidades mayores en la región adyacente al tabique interventricular (TIV) y menores en la proximidad de la VM. Una localización de volumen de muestra del PWD no centrada puede conducir a sobreestimar (desviación hacia el TIV) o infraestimar (desviación hacia la VM) el volumen de flujo sistólico a dicho nivel convirtiéndose en una fuente de imprecisión en el cálculo del AVA.

2.4.2.3. Ecuación de continuidad simplificada

En una EA nativa la ratio ITV_{TSVI}/ITV_{VA} es prácticamente idéntico a la ratio de las velocidades máximas. La EqCont podría por lo tanto simplificarse a la expresión:

$$AVA = \frac{A_{TSVI} \times V_{Max_{TSVI}}}{V_{Max_{VA}}}$$

El AVA calculada con esta ecuación ha demostrado un acuerdo con el AVA estimada mediante cateterismo similar al de la EqCont convencional siendo la fórmula más sencilla (80). La EqCont simplificada no permite, sin embargo, obtener volumen sistólico del VI (numerador de la EqCont convencional). Como se expondrá más adelante, este parámetro es necesario para clasificar la EA de acuerdo al flujo.

2.4.2.4. Índice adimensional

Al extraer de la EqCont el área del TSVI queda como único componente la ratio ITV_{TSVI}/ITV_{VA} , o índice adimensional (IAd). Este índice, desde un punto de vista físico, expresa el tamaño del orificio aórtico como proporción del área de sección del TSVI. En ausencia de EA, el IAd es igual a 1. A medida que la VA reduce su área la proporción decrece. Un $IAd < 0,25$ sugiere una EA grave (corresponde con un área $< 25\%$ de la de una VA normal). En el trabajo clásico de Oh y cols (71), los valores de sensibilidad y especificidad de este método para predecir un $AVA < 0,75 \text{ cm}^2$, utilizando como criterio de clasificación un valor de $IA < 0,25$, fueron del 78% y 92% respectivamente. La ventaja más destacada del IAd radica en obviar el diámetro del TSVI, fuente de error más importante de la EqCont. Su principal inconveniente es que no tiene en consideración las posibles variaciones en el tamaño del TSVI independientes de la superficie corporal (SpC).

2.4.2.5. Planimetría valvular aórtica

Diversos estudios han evaluado la planimetría 2D como alternativa a la estimación del AVA mediante la EqCont (81). Para su cálculo se emplea el plano PEC, seleccionando la fase sistólica en la que la apertura valvular es mayor (ejemplo en *figura 5B*). En el estudio de Okura y cols, en el que se estudiaron 42 pacientes consecutivos con EA, se pudo medir el área del orificio valvular en 32 (72%). La fiabilidad de los valores obtenidos por ETT fue excelente, mostrando una correlación de 0,90 y 0,89 con las medidas obtenidas por Eqcont y cateterismo respectivamente (81). No hay consenso sobre un punto de corte para definir una EA como grave de acuerdo al AVA obtenida mediante planimetría. Muchos autores abogan por emplear el mismo umbral que el de la EqCont (1 cm^2) pese a que el AVA medida con planimetría se corresponde con el AVAnt, no con el AVAef.

Pese a lo atractivo que pueda parecer la planimetría bidimensional (cálculo directo del AVA sin asunciones geométricas), el trazado del orificio valvular es especialmente difícil cuando la VA está muy calcificada y no se puede delimitar con facilidad los bordes de las valvas, problema frecuente en pacientes con EA grave. Hay otras limitaciones teóricas a tener en cuenta; en primer lugar el AVA podría ser variable durante la eyección, por lo

que la obtención de un “área valvular instantánea” mesosistólica puede representar una simplificación excesiva del significado real de la obstrucción. Asimismo el orificio valvular aórtico puede no ser plano, sino presentar una conformación tubular, especialmente en EA degenerativas. En tal caso, la significación desde el punto de vista hemodinámico de la obstrucción, puede no caracterizarse exclusivamente por el tamaño anatómico del orificio y los índices funcionales hemodinámicos podrían ser más exactos. De hecho, la discrepancia entre la estenosis anatómica y repercusión funcional es un hecho bien establecido en otros ámbitos como en la fisiología de la circulación arterial coronaria.

2.4.2.6. Otros parámetros ecocardiográficos

Medidas hemodinámicas tales como *el coeficiente de pérdida de energía, el índice de pérdida de trabajo ventricular izquierdo, la resistencia valvular o la impedancia valvulo-arterial*, basados en cálculos matemáticos que versan sobre la relación entre el flujo transvalvular y la caída de presión arterial postestenótica, han mostrado su utilidad en la cuantificación de la EA (82–86). Un inconveniente común a estos nuevos índices es la falta de validación clínica como predictores pronósticos en estudios prospectivos, lo cual hace que no se usen de forma rutinaria.

La ETT permite evaluar las dimensiones del VI (diámetros y volúmenes ventriculares), estimar los espesores parietales y masa ventricular, determinar la función sistólica y diastólica, estudiar la morfología y función del resto de las válvulas cardíacas, valorar las cavidades derechas y calcular la presión sistólica en la arteria pulmonar. Todos estos parámetros son relevantes de cara a orientar el manejo del paciente con EA.

Tabla 1. Gradación de la estenosis aórtica de acuerdo a los parámetros ecocardiográficos (23). AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, IAd: índice adimensional, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

Parámetro	No EA	EA leve	EA moderada	EA grave
VMax (m/s)	<2,5	2,5-2,9	3-3,9	≥4
GM (mmHg)	-	<20	20-39	≥40
AVA (cm ²)	>2	2-1,6	1,5-1	<1
AVA index (cm ² /m ²)	-	>0,85	0,85-0,6	<0,6
IAd	-	>0,50	0,25–0,50	<0,25

2.4.2.7. Integración de parámetros ecográficos en la gradación de la EA

La degeneración de la VA es un espectro continuo que abarca desde la esclerosis sin estenosis a la EA grave. Idealmente la clasificación de la EA de acuerdo a los parámetros de velocidad-gradiente y AVA debería ser concordante. Desafortunadamente, los puntos de corte de EA grave recogidos en las guías actuales (*tabla 1*) (23) conducen a discrepancias en la clasificación en un porcentaje no despreciable de pacientes. Unos de los trabajos más relevantes sobre esta cuestión es el de Minners y cols, realizado sobre una en una serie de 2.427 pacientes con EA, en el que se demostró que un AVA de 1 cm^2 se correspondía con un GM de 23 mmHg y con una VMax de 3,3 m/s respectivamente. Un GM de 40 mmHg se correspondía con un AVA de $0,75\text{ cm}^2$ mientras que una VMax de 4 m/s con un AVA de $0,82\text{ cm}^2$. Un 31% de pacientes presentaron inconsistencias en la gradación de la EA de acuerdo a criterios GM-AVA y un 26% de acuerdo a criterios VMax-AVA (*figura 20*). El porcentaje de pacientes con EA grave varió significativamente según el criterios de gradación: de acuerdo al AVA 69%, a la VMax 45% y al GM 40% (87).

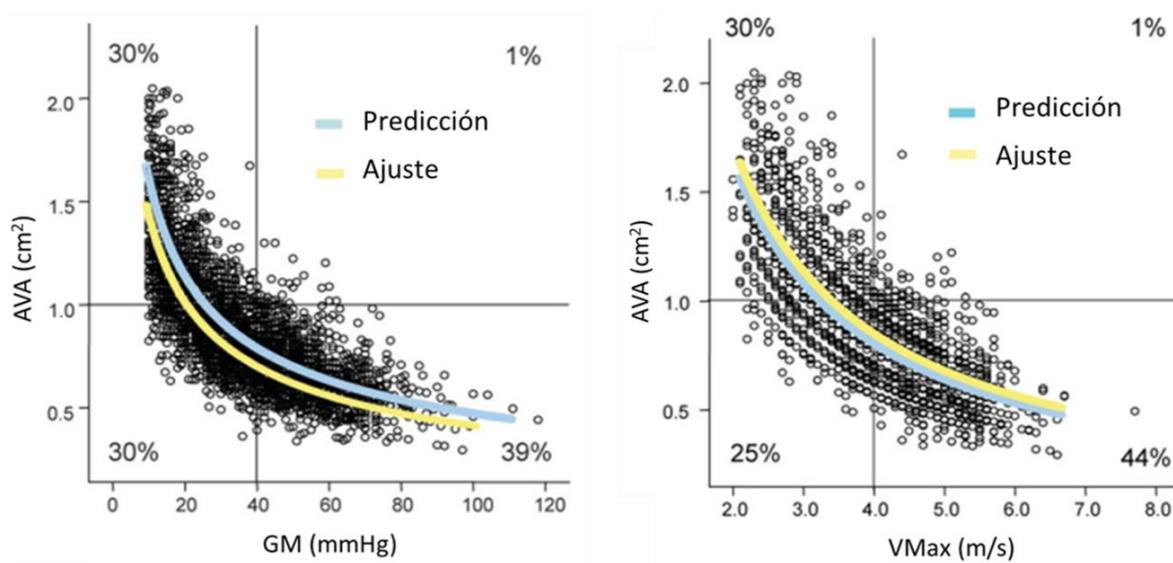


Figura 20. Inconsistencias en la clasificación de la estenosis aórtica de acuerdo a criterios de área valvular aórtica-gradiente transvalvular aórtico medio y área valvular aórtica-velocidad transvalvular aórtica máxima. Adaptado de la referencia (87); Minners J et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 2008;29(8):1043–8. AVA: área valvular aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

Podemos resumir en tres las principales causas que explican las discrepancias entre criterios de velocidad-gradiente y AVA en la gradación de la EA:

- *Elección de los puntos de corte.* En ocasiones los puntos de corte seleccionados para la categorización de una valvulopatía no están sustentados por una evidencia científica sólida. A modo de ejemplo cabe destacar el umbral de gravedad establecido en las guías de manejo y tratamiento de la enfermedad valvular cardíaca publicadas por la American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) en 1998 (88) para el AVA y que se ha mantenido hasta el día de hoy. Antes de este documento, el criterio aceptado era de $<0,8 \text{ cm}^2$ o $<0,5 \text{ m}^2/\text{m}^2$ de SpC (89). El cambio de criterio a $\text{AVA} < 1 \text{ cm}^2$ se basó en puntos de vista particulares de los autores del documento, no en trabajos prospectivos que demostrasen la idoneidad de este valor concreto en aquel momento.
- *Limitaciones inherentes a la técnica.* Como se ha explicado en los apartados previos, la estimación de los gradientes transvalvulares y del AVA parten de asunciones (p. ej. alineación paralela haz de US-VA, flujo laminar en el TSVI, área circular del TSVI) y simplificaciones (p.ej. eliminación del segundo y tercer componente de la ecuación de Bernouilli, no corrección de la RP) que pueden llevar a error y una clasificación de la EA inconsistente en ciertos casos. Determinados aspectos técnicos de las medidas ecocardiográficas (p. ej. donde (nivel anular o infraanular) y cuando (fase del ciclo cardíaco; proto, meso o telesístole) se realiza la medición del TSVI, plano de interrogación seleccionado para la interrogación con CWD de la VA) pueden justificar oscilaciones en el cálculo de gradientes y/o del AVA y explicar una clasificación de la EA incongruente.
- *Dependencia del flujo.* Los gradientes fundamentalmente y, en menor medida, el AVA son parámetros flujo-dependientes. Las situaciones de hiperaflujo (p. ej. coexistencia de una IAO significativa) pueden generar gradientes en el rango de una EA grave en pacientes en los que la valvulopatía sea de menor cuantía de acuerdo al AVA. Por el contrario, en situaciones de bajo flujo (p. ej. en pacientes con disfunción sistólica) los gradientes pueden, en algunos casos, infraestimar el

grado de la EA; en otros, por el contrario, será el AVA la que sobrestime gravedad de la estenosis (EA pseudograve).

Ante una discordancia en la gradación de una EA de acuerdo a parámetros de velocidad-gradiente y AVA se recomienda, como primer paso, revisar el estudio ecocardiográfico. Se debe prestar especial atención a la medida del TSVI, así como a la de las velocidades de los flujos, tanto a nivel del TSVI como transvalvular aórtico, para descartar errores. La constitución física del paciente ha de tenerse en consideración, sobre todo en los casos en los que SpC que se aleja de la media. Así, a modo de ejemplo, en un individuo corpulento, una EA con gradientes compatibles con EA grave y AVA en el rango de EA moderada puede reclasificarse en ocasiones a EA grave de acuerdo al AVA al indexar ésta por la SpC. Una vez comprobados los aspectos previos la inconsistencia puede solucionarse o persistir. En esta última situación, dos escenarios potenciales merecen especial atención:

- i. *EA de alto gradiente discordante (AVA \geq 1 cm² con VMax \geq 4 m/s y/o GM \geq 40 mmHg).* Estos casos suelen estar explicados por la presencia de hiperaflujo a través de la VA propio de estados hiperdinámicos en contextos como anemia, fiebre, tixotoxicosis, presencia de un shunt arteriovenoso para hemodiálisis o coexistencia de una IAO relevante entre otros. De ser así, la gradación ecocardiográfica debe repetirse cuando la causa de hiperaflujo sea reversible y esté controlada. En las situaciones en las que la causa no sea reversible, la EA debe clasificarse como grave, dando preponderancia al criterio de velocidad-gradiente sobre el AVA, ya que múltiples estudios han demostrado que el pronóstico de estos pacientes es similar al de los pacientes con EA de alto gradiente y AVA $<$ 1 cm² (62,90).
- ii. *EA de bajo gradiente discordante (AVA $<$ 1 cm² con VMax $<$ 4 m/s y GM $<$ 40 mmHg).* La EA de bajo gradiente discordante puede clasificarse de acuerdo a la FEVI en dos subgrupos

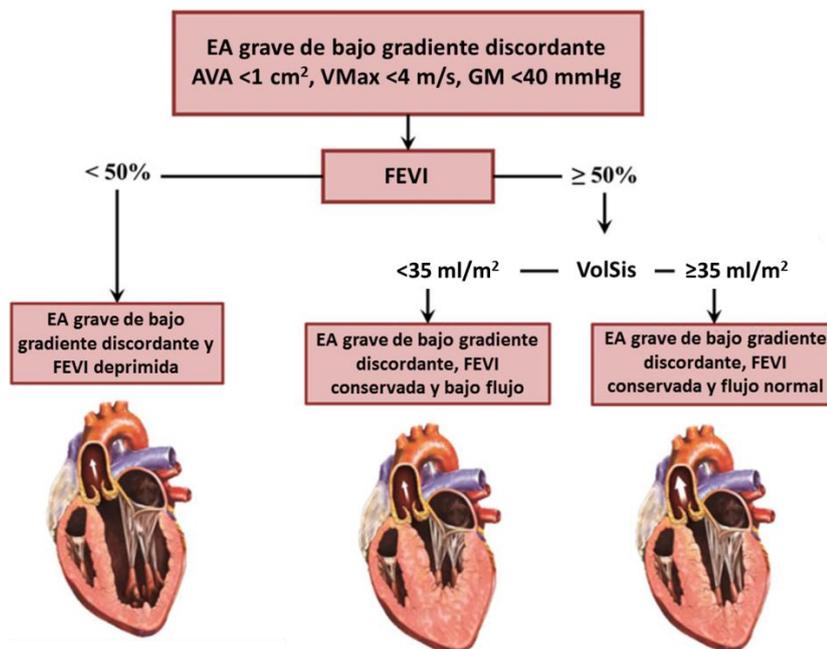


Figura 21. Clasificación de la estenosis aórtica grave de bajo gradiente discordante en función de la fracción de eyección y del volumen sistólico. Adaptado de la referencia (91). AVA: área valvular aórtica, EA: estenosis aórtica, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima, VolSis: volumen sistólico.

— EA grave de bajo gradiente discordante con FEVI deprimida. El gradiente a través de la VA se “pseudonormaliza” e infraestima el grado de EA debido a la disfunción ventricular sistólica, que puede ser secundaria a la EA en si misma o la presencia de una causa concomitante como una enfermedad arterial coronaria extensa o una miocardiopatía dilatada de base. Esta variante abarca 5-10% de la población de pacientes con EA y es la EA grave de peor pronóstico, con una mortalidad entre el 40% y el 60% a 2 años sin tratamiento (91). Como se ha comentado en el apartado “Ecuación de continuidad”, se debe tener en cuenta que, en ocasiones, los pacientes con disfunción sistólica del VI pueden presentar un AVA reducida debido a la incapacidad del VI para vencer la inercia a la apertura máxima de la VA en ausencia de una EA grave (EA pseudograve). Diferenciar ambas entidades, EA grave verdadera vs EA pseudograve, es importante pues hay evidencia del beneficio del intervencionismo valvular en la primera (92,93) y no así por el momento en la segunda cuyo tratamiento debe ir dirigido a la disfunción ventricular (94). La prueba de elección para este fin es la ecografía de estrés con dobutamina, empleando un protocolo de “baja dosis” (máxima: 20 mg/kg/min) y con

intervalos de duración más prolongados (5-8 min) que los protocolos habituales de inducción de isquemia para permitir medir el VolSis, los gradientes y AVA en una situación hemodinámica estable (95,96). En los pacientes con EA grave y reserva contráctil (definida como un incremento del VolSis >20% respecto al basal) la infusión de dobutamina incrementa el GC, así como de la VMax y el GM, que alcanzan el dintel de la EA grave, sin observarse variaciones significativas en el AVA (incremento <0,3 cm²) que persiste <1 cm² (figura 23-A). En la EA pseudograve, por el contrario, la mejoría del GC se acompaña de un aumento de la apertura valvular, con lo que se obtiene un AVA ≥1 cm² en ausencia de una variación relevante de los gradientes (figura 22-B) (97,98). En algunos casos, fundamentalmente en pacientes sin reserva contráctil, puede no evidenciarse un cambio relevante en AVA y gradientes respecto a la situación basal y, por tanto, no llegar a determinar si la EA es realmente grave o no. En estas situaciones el cálculo del AVA proyectada a tasa de flujo normal (por ejemplo 250 ml/s) y la cuantificación de la calcificación valvular con otras prueba de imagen (como la TC) pueden ser de utilidad (99–102).

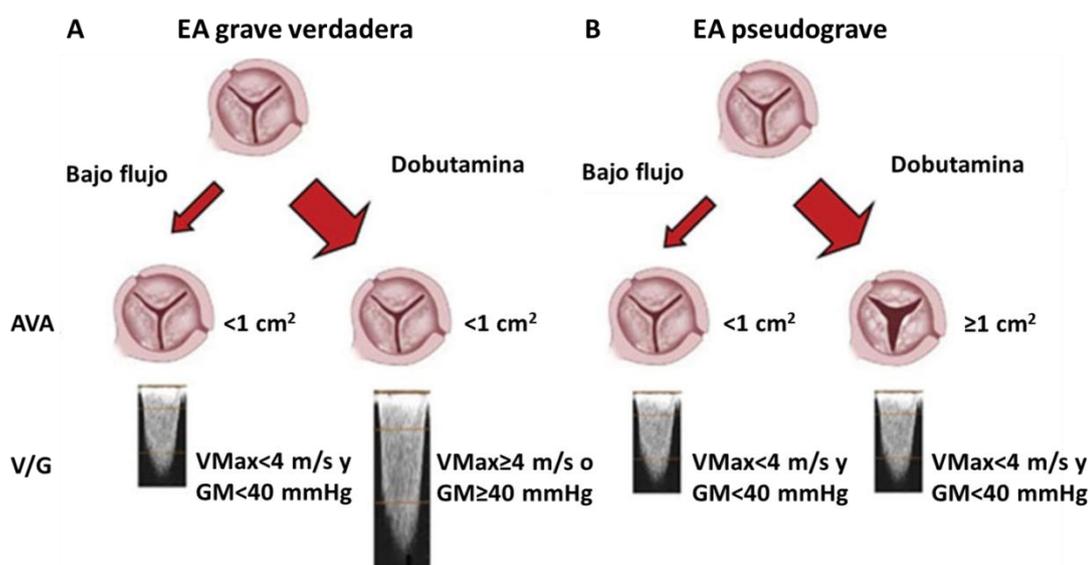


Figura 22. Respuesta a la dobutamina en pacientes con estenosis aórtica (EA) de bajo gradiente discordante y fracción de eyección deprimida. A. Cuando la mejoría del volumen sistólico se traduce en un incremento significativo de los gradientes manteniendo un área valvular aórtica reducida (<1 cm²) la EA es grave. B. Si con el incremento del volumen sistólico no se observa un aumento relevante de los gradientes y el AVA ≥1 cm² la EA es pseudograve. Adaptado de la referencia (103). AVA: área valvular aórtica, EA: estenosis aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima, V/G: velocidad/gradiente transvalvular.

— *EA grave de bajo gradiente discordante con FEVI conservada.* Se trata del escenario más complejo en la práctica clínica. Esta entidad, definida como $AVA < 1 \text{ cm}^2$, $V_{\text{Max}} < 4 \text{ m/s}$, $GM < 40 \text{ mmHg}$ y $FEVI > 50\%$ podemos subdividirla en dos grupos en función de que el VolSis esté reducido ($< 35 \text{ ml/m}^2$) o preservado ($\geq 35 \text{ ml/m}^2$).

- *Volumen sistólico reducido ($< 35 \text{ ml/m}^2$).* Un alto porcentaje de pacientes con EA y FEVI preservada presenta un estado de bajo flujo ($\approx 25\text{-}35\%$) (91). En estos casos la reducción del VolSis está relacionada con un acentuado remodelado concéntrico que se traduce en la presencia de una cavidad ventricular pequeña. Es frecuente la alteración en la función diastólica y la disminución de la deformidad o strain longitudinal, hallazgo que indica una alteración incipiente en la función sistólica (104–108). Este subgrupo de EA guarda muchas similitudes fisiopatológicas con la ICC con FEVI preservada (104,106,109) (los mecanismos subyacentes al descenso del VolSis son similares en ambas) y desde el punto de vista clínico ambas se asocian a un perfil similar de pacientes; edad avanzada, sexo femenino e HTA. La FA, arritmia frecuente en esta categoría de EA, puede jugar un papel relevante en la reducción del flujo sistólico (110). Otros factores que pueden contribuir son la coexistencia de IM significativa, estenosis mitral (EM) o disfunción del VD (110,111).

Con respecto a la trascendencia pronóstica de esta variante de EA, los resultados publicados por diferentes autores son conflictivos. Un subanálisis del ensayo clínico SEA comparó la evolución de los pacientes con EA grave de bajo gradiente y FEVI preservada ($n=435$) con pacientes con EA moderada ($n=184$). A 46 meses de seguimiento no se apreciaron diferencias entre ambos grupos en las tasas de eventos cardiovasculares relacionados con la EA (48,5 vs 44,6%, $p=0,37$). El pronóstico de las EA graves de bajo flujo ($n=223$) no difirió de las de EA graves de flujo normal (tasa de eventos cardiovasculares: 46,2% vs 50,9%; $p=0,53$) (112). Esta publicación ha sufrido fuente de múltiples críticas aduciendo a probables errores metodológicos. Así, en el artículo la descripción de las características morfológicas en la ETT de los pacientes categorizados como EA grave de bajo gradiente y bajo flujo no es acorde con los hallazgos típicos de esta entidad. En un

trabajo previo sobre la misma población, el número de pacientes clasificados como EA de bajo flujo y bajo gradiente, empleando para el cálculo del VolSis un método volumétrico, eran menos de la mitad ($n=100$) y estos si mostraban el perfil ecocardiográfico propio de la valvulopatía (109). Dichos hallazgos apuntan a un diagnóstico inadecuado de los pacientes en el subanálisis del SEA, con un porcentaje probable elevado de EA no graves categorizadas como EA graves de bajo gradiente. Diversos estudios posteriores, muchos firmados por el grupo de Pibarot y cols, han demostrado que los pacientes con EA grave de bajo gradiente, bajo flujo y FEVI preservada son en realidad de especial riesgo (110,113–116). Como prueba de ello, en un metaanálisis publicado por este grupo, que recogió 18 estudios publicados de 2005 a 2015, la mortalidad observada en los pacientes con EA grave de bajo flujo y bajo gradiente fue superior a la los pacientes con gradiente elevado (HR: 1,67; 95% IC: 1,16-2,39, $p<0,0001$) apreciándose un claro beneficio del intervencionismo valvular (HR: 0,44; IC 95%: 0,25-0,77) (116).

Al igual que en los casos de EA grave de bajo gradiente discordante con FEVI deprimida, corresponde hacer el diagnóstico diferencial con la EA pseudograve que puede llegar a representar el 30-40% de los casos. Algunos investigadores han evaluado el papel de ecocardiograma de estrés con buenos resultados. Así el estudio de Clavel y cols, en el que se incluyeron 55 pacientes con EA grave de bajo gradiente y bajo flujo sometidos a un protocolo de ecocardiografía con dobutamina o ejercicio, demostró que el punto de corte de AVA proyectada a flujo normal (250 ml/s) con el estrés $<1 \text{ cm}^2$ presenta una alta precisión para el diagnóstico de EA grave verdadera (sensibilidad del 92%, especificidad del 100%, porcentaje de clasificaciones correctas del 94%) tomando como referencia el análisis de las válvulas explantadas en los casos sometidos a cirugía (117). El grado de calcificación empleando TC (ver más adelante) es otro parámetro que ha mostrado validez en estos casos (102,118).

- *Volumen sistólico normal ($\geq 35 \text{ ml/m}^2$)*. Esta variante de EA ha sido clásicamente considerada como una EA pseudograve en relación con errores de medida en la ETT. De hecho, las últimas guías de práctica clínica sobre el manejo de las

valvulopatías se posicionan en este sentido, indicando que la probabilidad de que la EA en este escenario sea grave es baja, y recomiendan el manejo de estos casos como EA moderadas (119). Dos aspectos llama la atención sobre las EA de bajo gradiente, $AVA < 1 \text{ cm}^2$ y flujo normal: a) su elevada prevalencia (15-40% de las EA), hallazgo difícil de atribuir únicamente a incorrecciones de cálculo y b) el hecho de que fenómenos como la reducción de la compliancia aórtica y la HTA puedan llevar a una sustancial reducción del gradiente y justificar la presencia de la EA grave verdadera con este perfil hemodinámico (116,120,121). Estos aspectos hacen pensar este tipo de EA representa una entidad particular, que requiere una evaluación minuciosa, más que una EA leve/moderada mal clasificada como hasta ahora ha sido catalogada. Generalmente los pacientes con EA enmarcada dentro de esta categoría tiene una menor mortalidad que el resto de tipos de EA grave (108,116,120). Los resultados reportados sobre el intervencionismo valvular son controvertidos; mientras que algunos trabajos no han encontrado diferencias significativas en supervivencia con en el tratamiento médico (121) otros, incluyendo un metaanálisis, han demostrado beneficio (114,116,122–124). Hallazgos tan dispares van a favor de una población muy heterogénea con un porcentaje de EA grave verdadera que puede alcanzar el 40-50% y que debe de ser diferenciada con estudios adicionales a la ETT (118).

2.4.3. Ecocardiografía transesofágica

La ecocardiografía transesofágica (ETE) puede ser de utilidad para la evaluación morfológica de la válvula, aunque la gradación de la estenosis mediante técnica Doppler es más difícil que en el caso de la ETT, dada la dificultad para alinear el haz de US con el orificio valvular. Por su proximidad anatómica y ausencia de interposición de aire pulmonar, la ETE puede visualizar la VA con excelente definición en la mayoría de los pacientes. La factibilidad de la planimetría del orificio valvular aórtico es superior a la de la ETT (90-95% según diferentes trabajos) (125–127), habiéndose demostrado una buena correlación entre el AVA obtenida mediante este método, la estimación invasiva

mediante cateterismo (128) y la planimetría con otras técnica de imagen como la TC (129). Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que en los casos de calcificación valvular extensa la precisión de esta medida puede ser reducida y que se trata, por otra parte, de una prueba semi-invasiva que requiere sedación. Por estos motivos el empleo de la ETE para la valoración de pacientes con EA se reserva a casos seleccionados (p. ej. pacientes con alta sospecha de EA grave y estudio con ETT no concluyente por mala ventana transtorácica).

En comparación con la ecocardiografía 2D la ecocardiografía tridimensional (3D), permite la adquisición de un volumen sobre el cual se puede seleccionar un plano de corte con alineación paralela a la válvula y perpendicular a la zona de mayor estenosis. De este modo se vence la principal limitación del modo 2D; la dependencia del ángulo de exploración. La planimetría con ETE 3D ha demostrado mejor reproducibilidad que la planimetría 2D (130), si bien adolece de las mismas limitaciones en pacientes con importante calcificación valvular (131).

Como se ha indicado en el apartado sobre la EqCont, para los cálculos del AVA a través de la misma se asume un TSVI circular, aunque es conocido que la morfología real de éste es elíptica. Al medir el diámetro del TSVI en eje PEL se tiende a seleccionar el eje menor; esto lleva a infraestimar el área del TSVI y consecuentemente el AVA, sobreestimando el grado de estenosis. La ecocardiografía 3D puede obtener imágenes “en face” del TSVI que pueden ser planimetradas, obteniendo de este modo su área “real” sin asunciones geométricas. Diversos trabajos han confirmado que la medición del TSVI con ETE 3D es factible, reproducible y la adición de la misma a la EqCont consigue una significativa re-gradación de pacientes con EA (132,133). Así, a modo de ejemplo, en un estudio reciente en el que se incluyó a 288 pacientes con EA grave cuantificada mediante ETT, la medición del área del TSVI con ETE 3D condujo a una significativa reducción de las discrepancias AVA-gradiente (paso de EA grave de bajo gradiente a EA moderada en un 40% de los casos) y de los estados de bajo flujo (reducción del 70% de los casos) (133).

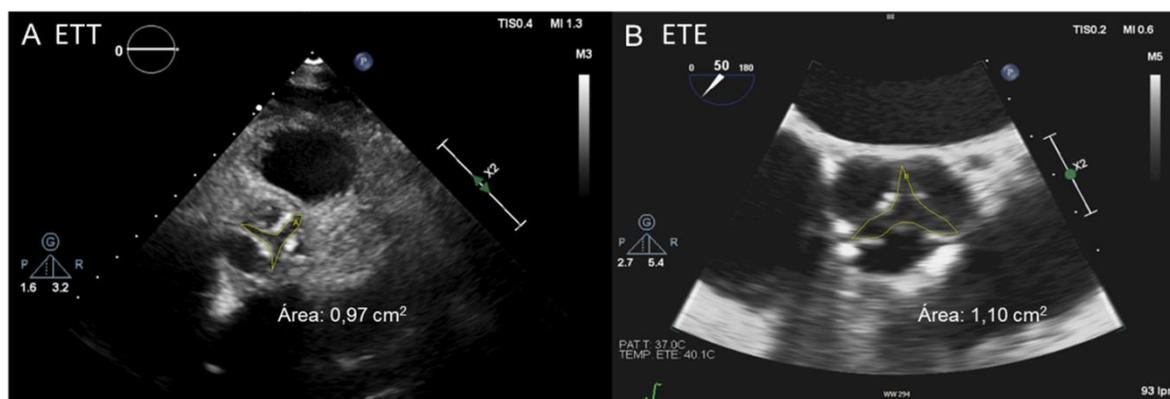


Figura 23. Planimetría valvular aórtica mediante ecocardiografía transtorácica (ETT) (A) vs ecocardiografía transesofágica (ETE) (B). La mejor definición de los bordes libres de los velos con ETE facilita el trazado; en este caso el área pasa de 0,97 cm² (estenosis grave) en la medición con ETT a 1,10 cm² (estenosis moderada) al emplear ETE. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

2.4.4. Tomografía computerizada multidetector

La TC tiene una elevada resolución espacial con lo que permite una adecuada valoración anatómica de la VA aunque, como hándicap, no aporta información funcional. En pacientes con EA las principales aplicaciones de la TC son las siguientes:

- *Medición del grado de calcificación valvular.* La presencia y extensión de la calcificación valvular, cuantificada mediante el score de calcio empleando el método de Agatston, ha mostrado ser predictor de EA hemodinámicamente grave así como de progresión de la estenosis y de desarrollo de eventos adversos (102). La principal aplicación de la medición del calcio valvular aórtico mediante TC en la práctica clínica es la diferenciación entre EA graves verdaderas y EA pseudograves, sobre todo en presencia de FEVI preservada, bajo flujo y disfunción diastólica significativa (p. ej. pacientes con patrón restrictivo en los que la tolerancia a la ecocardiografía de estrés es limitada). Los puntos de corte varían en función del sexo; va a favor de EA grave verdadera un score de calcio ≥ 1.200 UA (unidades arbitrarias) en mujeres y ≥ 2.000 UA en hombres o una densidad de calcio valvular (UA/área del anillo aórtico) ≥ 300 UA/cm² en mujeres y ≥ 500 UA/cm² en hombres (101,102,118) (figura 24A). Se debe tener en cuenta que la TC solo evalúa la calcificación de la VA, pero no la fibrosis, que puede contribuir significativamente

- a la estenosis valvular en algunos casos, como por ejemplo en pacientes jóvenes con VAB, si bien el porcentaje de éstos en escenarios de bajo flujo es muy bajo.
- *Planimetría valvular.* La TC multidetector permite una adquisición tridimensional de todo el corazón a lo largo del todo el ciclo cardiaco empleando protocolos retrospectivos. A través de reconstrucciones mutiplanares es posible realizar una planimetría del orificio valvular aórtico. Diversos estudios han demostrado un buen acuerdo entre el AVA calculada mediante TC y el AVA estimada mediante EqCont (134,135).
 - *Medición del TSVI.* La medición del TSVI con TC es directa y más exacta que la obtenida con ETE 3D dada la mayor resolución espacial de la técnica. Un reciente trabajo que comparó la estimación del AVA empleando la EqCont clásica (ETT) vs un método híbrido (ETT-TC), en el que la medida del área del TSVI se realizaba con TC, mostró que las AVA obtenidas con el método híbrido eran, como cabía esperar, mayores que las AVA estimadas con la EqCont clásica. Curiosamente, el punto de corte de AVA para predecir supervivencia a largo plazo con el método híbrido fue de $1,2 \text{ cm}^2$ en lugar de 1 cm^2 (136).
 - *Evaluación de la aorta.* La cobertura de adquisición de la TC puede extenderse a la aorta ascendente para medir su diámetro (la dilatación postestenótica no es infrecuente en pacientes con EA, sobre todo, como se ha comentado, en los casos de VAB) y determinar la presencia de calcificaciones y su extensión. Esta información es de ayuda en los casos en lo se considere el recambio valvular quirúrgico (plantear la sustitución de la aorta ascendente cuando el diámetro máximo $\geq 45 \text{ mm}$, planificar la zona óptima de clampaje) (119,137).
 - *Estudio preintervencionismo percutáneo.* Actualmente la TC es la técnica de referencia para la planificación del implante de una prótesis valvular aórtica percutánea (TAVI). Consigue una medición exacta del anillo valvular, de la distancia entre éste y los ostia coronarios y del el calibre de los accesos vasculares arteriales periféricos. Todos ellos parámetros son indispensables para determinar si un paciente es candidato a TAVI y seleccionar el tipo y medida de la prótesis más adecuada (138).

- *Evaluación coronaria.* Dada la elevada carga de factores de riesgo cardiovascular y la contraindicación para la administración de betabloqueantes y nitroglicerina en los pacientes con EA grave, el rendimiento diagnóstico de la TC en la evaluación de las arterias coronarias puede ser inferior al reportado en los ensayos clínicos sobre el valor de la angiografía no invasiva. En términos generales, la sensibilidad y especificidad ronda el 93-100% y el 73-87% respectivamente (139–141). La incorporación del estudio coronario de forma rutinaria a los protocolos de TC pre-intervencionismo percutáneo no supone incremento en las dosis de contraste ni de radiación y ha demostrado reducir la necesidad de coronariografía invasiva en un porcentaje no desdeñable de casos (40% en un estudio contemporáneo) (142).
- *Evaluación del VI.* La TC puede estimar los volúmenes ventriculares y la FEVI por lo que puede considerarse su uso con este fin en pacientes seleccionados (p. ej aquellos con mala ventana ecocardiográfica y contraindicaciones para RM) (143).

Las principales limitaciones de la TC son la exposición a radiación ionizante y la necesidad de empleo de contrastes iodados, especialmente perjudiciales en pacientes con alteración de la función renal. Los avances tecnológico han hecho que los equipos de TC de última generación puedan obtener estudio de calidad con una significativa reducción de la radiación respecto a la reportada con equipos antiguos (5 mSv vs 15-20 mSv), así como de contraste (60-80 ml vs 120-150 ml) (144,145).

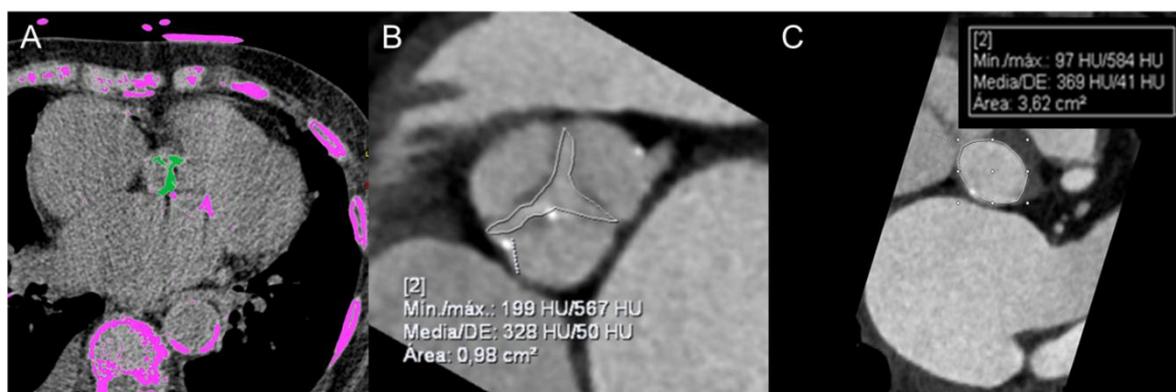


Figura 24. Evaluación de la válvula aórtica mediante tomografía computerizada multidetector. A. Cuantificación del calcio; en este caso (paciente de sexo femenino) la válvula aórtica muestra una extensa calcificación (score de Agatston 1.350 unidades arbitrarias) lo cual va a favor de estenosis grave. B. Área valvular aórtica medida a través de planimetría. C. Medición del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

2.4.5. Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) permite una evaluación anatómica y funcional de la VA, así como la cuantificación de los diámetros de la aorta y la caracterización tisular del VI. Podemos resumir en cuatro puntos las principales aportaciones de esta técnica de imagen a la valoración de los pacientes con EA:

- *Planimetría valvular aórtica.* Mediante secuencias de cine, programando a través de planos ortogonales un corte perpendicular al orificio valvular aórtico, se puede realizar una planimetría directa del AVA. Ésta medida ha demostrado ser reproducible y presentar una buena correlación con el AVA obtenida mediante planimetría con ETE 2D (146) así como como el AVA estimada mediante cateterismo (147). En el caso de presencia de extensa calcificación valvular las pérdidas de señal pueden dificultar la delimitación de los bordes de las valvas y en los pacientes arrítmicos (p. ej. fibrilación auricular; FA) la calidad de la imagen puede ser subóptima. En estos escenarios, la exactitud en la estimación del AVA mediante RM es reducida (148).
- *Gradiente transvalvular.* A través de secuencias de contraste de fase, sobre un plano perpendicular al orificio valvular aórtico, la RM puede calcular VMax y, empleando la ecuación de Bernoulli simplificada, el GMax. Éstas estimaciones guardan una buena correlación con las obtenidas mediante Doppler y así como con las mediciones invasivas (149,150).
- *Evaluación de la aorta.* Las secuencias de angiografía, con y sin contraste, y las secuencias de cine son de ayuda para la medición de los diámetros aórticos. La precisión de la medida a nivel de raíz en la angiografía será, sin embargo, inferior a la de la TC debido al frecuente artefacto de movimiento en este segmento. Otras desventaja de la MR frente a la TC es que no permite determinar la presencia y grado de calcificación vascular (148).
- *Evaluación del VI.* La RM es la técnica de referencia para la estimación de los volúmenes ventriculares, la FEVI, los espesores parietales segmentarios, la masa y los patrones de remodelado del VI. No presenta las limitaciones inherentes a la

ventana acústica con los que cuenta la ETT, con lo que puede ser una alternativa a esta técnica en pacientes seleccionados. Un estudio reciente ha demostrado que hasta 1/3 de los casos de HVI asimétrica asociada a la EA, predictor independiente de reemplazo valvular aórtico y eventos adversos, detectados mediante RM pasan inadvertidos en la ETT (151). A través de secuencias de realce tardío y de mapas T1, la RM puede cuantificar áreas de fibrosis focal de reemplazo (suelen tener un patrón no isquémico de localización mesocárdica) y fibrosis intersticial difusa, ambas producto de la apoptosis de miocitos en las fases avanzadas de la enfermedad. Estos tipos de fibrosis se correlacionan con el desarrollo de ICC y con un pronóstico desfavorable en pacientes con EA (152–157).

Las principales limitaciones de la RM son la disponibilidad limitada de la técnica (sobre todo en centros hospitalarios pequeños), la imposibilidad de realización de la prueba en pacientes con claustrofobia o con implantes ferromagnéticos no compatibles y las contraindicaciones para el empleo de contrastes de gadolinio, fundamentalmente la insuficiencia renal avanzada dado el riesgo de reacciones adversas graves como la esclerosis sistémica nefrogénica (158).

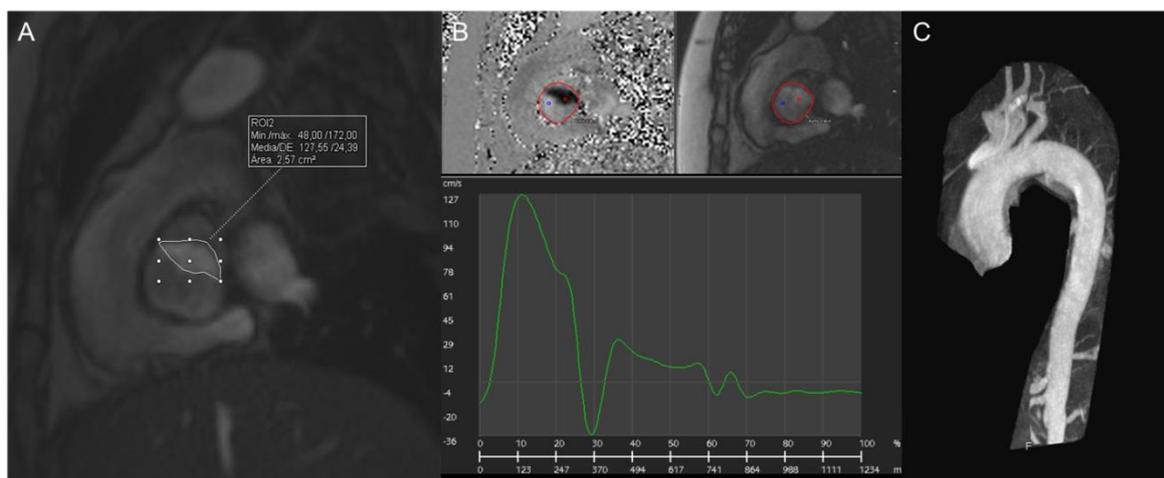


Figura 25. Evaluación de la válvula aórtica mediante resonancia magnética. A. Secuencia de cine que muestra una válvula aórtica bicúspide en sístole. La planimetría valvular descarta la presencia de una estenosis significativa. B. Mismo caso; evaluación funcional a través de secuencia de contraste de fase. En la parte inferior se muestra la curva de velocidad del flujo transvalvular a lo largo del ciclo cardíaco. La velocidad máxima calculada es de 1,27 m/s, parámetro que confirma la ausencia de estenosis relevante. C. Angiografía aórtica tridimensional con contraste donde se puede realizar la medición del vaso en cada segmento. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

2.4.6. Cateterismo

La gradación de la EA mediante cateterismo se fundamenta en la medición de los gradientes transvalvulares y el cálculo del AVA.

- *Estimación de gradientes transvalvulares.* La medida de los gradientes transvalvulares se lleva a cabo a través bien de catéteres acoplados a dos transductores de presión que permiten obtener de forma simultánea registros de presión en el VI y en la aorta o de catéteres con un único transductor registrando inicialmente la presión en el VI y, posteriormente, al retirar el catéter, la presión en la aorta superponiendo ambos registros. Este último método solo puede llevarse a cabo en pacientes en ritmo sinusal y con intervalos RR regulares (159). El gradiente de presión entre la aorta ascendente y el VI puede describirse mediante tres parámetros: 1) el gradiente pico-pico o diferencia entre la presión máxima del VI y la presión máxima de la aorta ascendente, 2) el gradiente máximo instantáneo entre ambas cámaras y 3) del GM o promedio de los gradientes entre el VI y la aorta ascendente a lo largo de la sístole. El gradiente pico-pico carece de significado fisiológico al basarse en la diferencia entre dos medidas no simultáneas en el tiempo. El gradiente máximo instantáneo, que corresponde con el GMax ecocardiográfico (*figura 27*), ocurre precozmente en la eyección después del punto J en el ECG y es difícil de obtener mediante registros hemodinámicos. En una publicación se ha sugerido su estimación mediante la fórmula $GM/0,70$ (160). El GM se calcula a través de la planimetría del área entre las curvas de presión ventricular y aórtica. Es el recomendado para la gradación de la EA; un valor ≥ 40 mmHg define una EA como grave (38). En comparación con la estimación de gradientes mediante ecocardiografía los gradientes invasivos: a) son menores (debido a que las mediciones de presión en la raíz aórtica tienen en cuenta el FRP; las diferencias en las estimaciones entre ambas técnicas serán mayores cuanto más acentuado sea este fenómeno) y b) adolecen de la misma dependencia del flujo transvalvular.

— *Cálculo de AVA*. El AVA puede ser calculada a través de la clásica ecuación de Gorlin (161):

$$AVA = \frac{GC}{44,4 \times \sqrt{GM} \times DFSE \times FC}$$

donde GC representa el gasto cardíaco, expresado en l/m, que puede ser estimado a través del método de Fick o mediante termodilución, DFSE hace referencia a la duración de la fase sistólica eyectiva (en segundos) y FC a la frecuencia cardíaca. Pese estar fundamentada en principios hidráulicos bien establecidos, la fórmula de Gorlin fue desarrollada a partir de simplificaciones conceptuales que hacen perder exactitud en el cálculo. Las más importantes son las siguientes asunciones: el flujo a través del orificio valvular tiene un perfil completamente plano, el AVAef es equivalente AVAnt, la morfología del orificio estenótico es circular y el flujo transvalvular es continuo en lugar de pulsátil (38). Debe tenerse en cuenta, por otra parte, que la ecuación de Gorling se validó en su publicación original exclusivamente para la estenosis mitral y que no se han realizado trabajos de validación de la fórmula en la EA, probablemente por la dificultad de obtener estimaciones precisas ex vivo y a corazón parado del área anatómica real. Varios autores han probado la validez de la fórmula de Gorlin en modelos artificiales de orificios estenóticos y en válvulas protésicas (162–167). Si bien estos estudios han demostrado una buena correlación entre el área estimada y el área real, la tendencia general de la ecuación es a infraestimar el tamaño del orificio anatómico. El error de la medida ronda $\approx 0,2 \text{ cm}^2$ (166).

La coronariografía invasiva es la técnica de referencia para la evaluación de la anatomía coronaria en pacientes con EA grave previo a intervencionismo valvular.

Las principales limitaciones del cateterismo en el estudio de pacientes con EA derivan de la naturaleza invasiva de la prueba y, al igual que la TC, la exposición a radiación ionizante y el empleo de contrastes yodados.

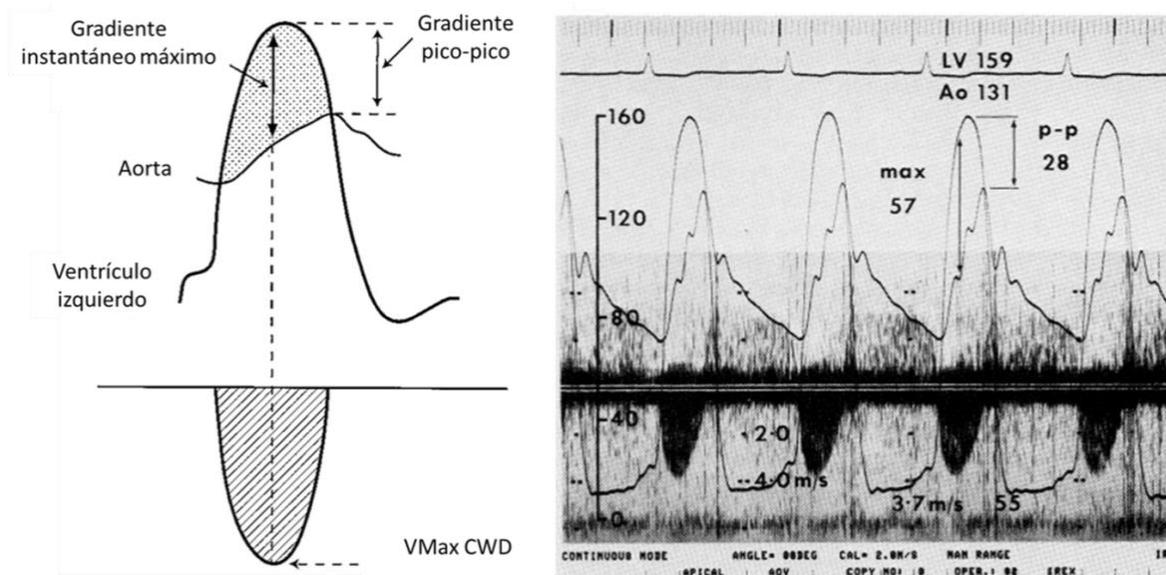


Figura 26. El gradiente instantáneo máximo, estimado con ecocardiografía, es el gradiente entre la presión máxima del ventrículo izquierdo y la presión en la aorta en ese momento. El gradiente pico-pico, estimado mediante cateterismo, es la diferencia entre la presión máxima del ventrículo izquierdo y de la aorta. Como se aprecia en el gráfico ambas presiones máximas no ocurre al mismo tiempo y la diferencia es menor que el gradiente instantáneo máximo. Los gradientes medios calculados mediante cateterismo (área de puntos) y ecocardiografía (área de rayas) son de un valor similar es ausencia de un fenómeno de recuperación de presión acentuado. Adaptado de las referencias (44,168). VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima, CWD: Doppler de onda continua.

Las técnicas de imagen juegan, en resumen, un papel esencial en el diagnóstico y gradación de la EA. Pese a creciente desarrollo de las modalidades de imagen avanzada, el estudio básico (2D, Doppler) con ETT sigue siendo la piedra angular en la valoración de ésta valvulopatía (tabla 2).

Tabla 2. Ventajas, inconvenientes e indicaciones las distintas pruebas de imagen en pacientes con estenosis aórtica. -: nula, +: baja, ++: media, +++: alta

Técnica	Disponibilidad	Coste	Evaluación anatómica	Evaluación funcional
ETT	+++	+	+++	+++
ETE	++	++	+++	+
TC	++	++	+++	-
RM	+	+++	++	++
Cateterismo	++	+++	+	+++

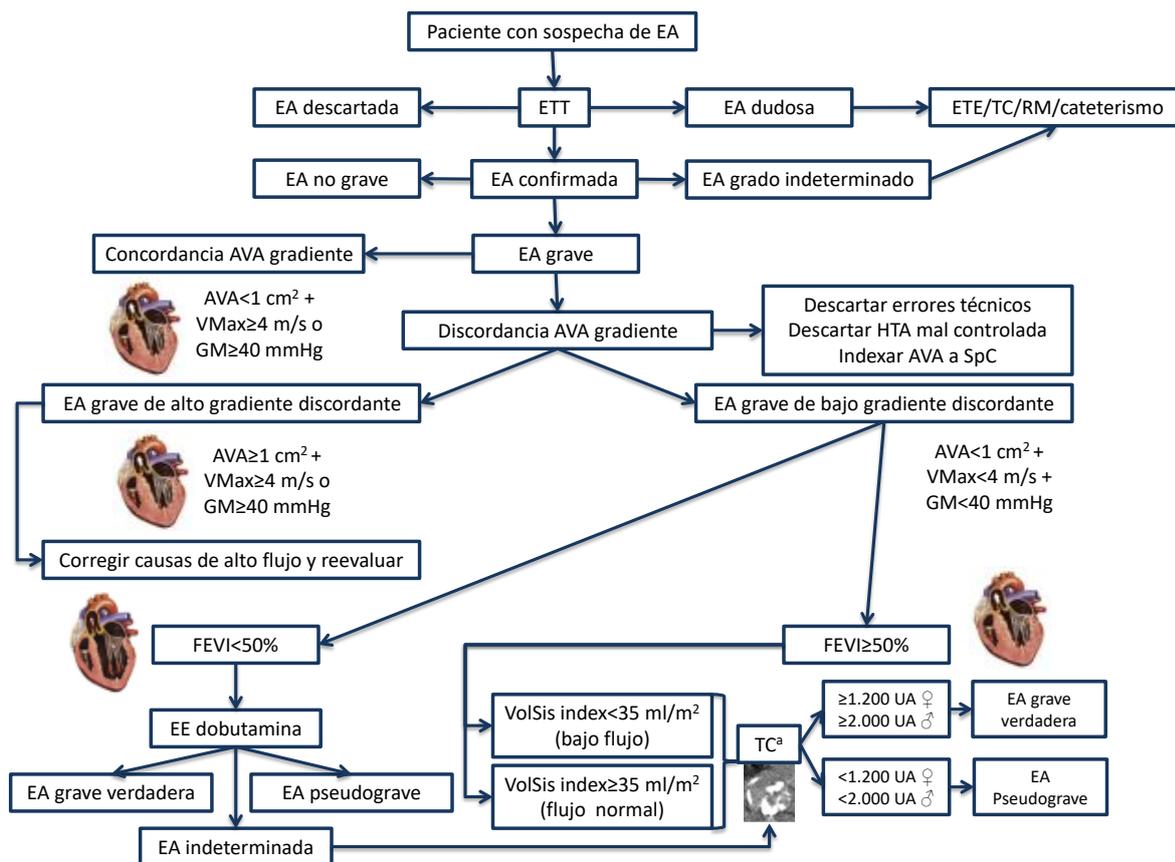


Figura 27. Esquema diagnóstico para pacientes con sospecha de estenosis aórtica. Adaptado de la referencia (169). AVA: área valvular aórtica, EA: estenosis aórtica, ETE: ecocardiografía transefágica, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ETT: ecocardiografía transtorácica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, HTA: hipertensión arterias, RM: resonancia magnética, SpC: superficie corporal, TC: tomografía computerizada multidetector, UA: unidades arbitrarias, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima, VolSis index: volumen sistólico indexado por la superficie corporal. a. Se pueden considerar otras pruebas alternativas/adicionales como la ETE, RM o cateterismo en función de la disponibilidad y experiencia de cada centro.

2.5. MARCADORES PRONÓSTICOS E INDICACIONES DE INTERVENCIÓN

Los principales marcadores pronósticos en pacientes con EA grave, determinantes a la hora de indicar la intervención valvular, serán la presencia de síntomas y la disfunción ventricular.

En el estudio clásico de Braunwald y Ross (28) se observó que en pacientes con EA la muerte súbita ocurre predominantemente en pacientes sintomáticos y que solo constituye el 3-5% de las muertes en los asintomáticos. Tras la aparición de angina la supervivencia media de los pacientes con EA grave fue de unos 5 años, reduciéndose a 3

años en el caso de síncope y a 2 años cuando se desarrollaba ICC. Ya en el momento de la publicación de este trabajo (año 1968), sobre la base de estos hallazgos y a pesar de la corta experiencia de la que se disponía en la cirugía de reemplazo aórtico, se recomendaba la intervención valvular temprana tras el desarrollo de los síntomas, aspecto que se ha mantenido hasta nuestros días (119,170).

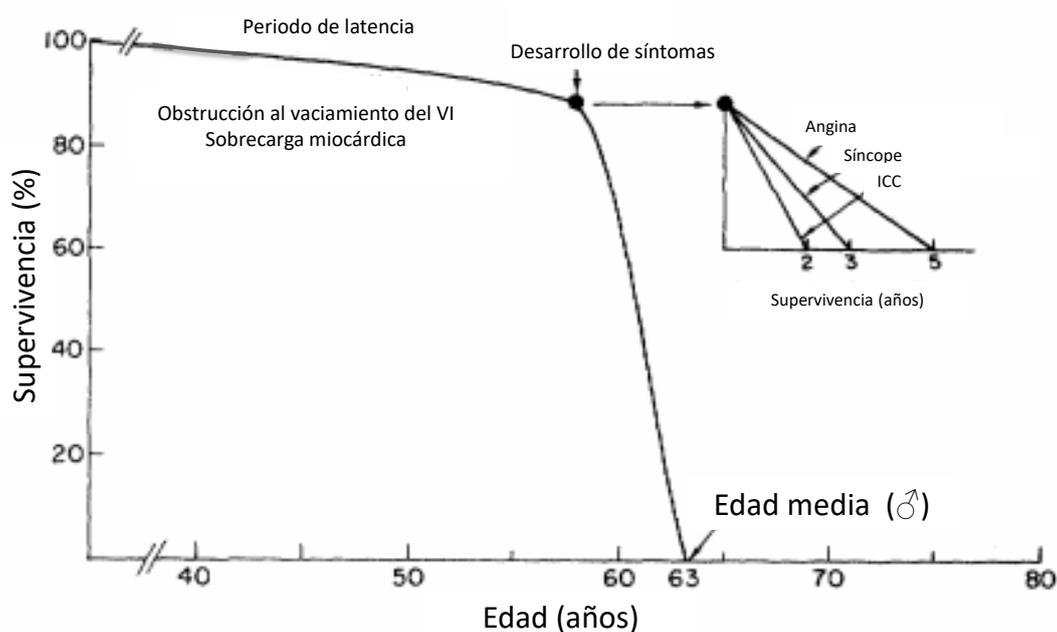


Figura 28. Supervivencia de los pacientes con estenosis aórtica grave; impacto del desarrollo de síntomas. Adaptado de la referencia (28) Ross JJ, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-7. ICC: insuficiencia cardíaca, VI: ventrículo izquierdo

En ocasiones puede haber dudas acerca de la repercusión clínica de la EA, máxime en ancianos con múltiples comorbilidades. En estos casos, estudios adicionales como la ergometría y la terminación de péptidos natriuréticos pueden ser de ayuda:

- Múltiples investigaciones han evaluado el valor pronóstico de la ergometría en pacientes con EA. La definición "resultado anormal" o prueba (+) no es constante entre las diferentes publicaciones, aunque en la mayoría se considera criterio el desarrollo de síntomas atribuibles a la EA (angina, presíncope o síncope, disnea baja carga de ejercicio), la reducción de la capacidad funcional respecto a la

estimada para la edad y sexo, el incremento insuficiente de la TA (<20 mmHg) o su caída respecto a la basal (>10 mmHg) y la depresión del segmento ST \geq 2 mm (171). La evidencia acumulada indica que una ergometría (+) se asocia a un incremento del riesgo de muerte y de eventos adversos relacionados con la EA en el seguimiento (172–177). De todos los criterios de positividad parece que el desarrollo de síntomas y la pobre capacidad son lo que tienen un mayor impacto pronóstico (173,176–179). Basándose en estos hallazgos las guías de práctica clínica actuales aconsejan el recambio valvular en pacientes con prueba es fuerza positiva (*tabla 3*) (119,170).

- El péptido natriurético cerebral (BNP) y de la fracción N terminal de su precursor (Nt-ProBNP) son marcadores de ICC subclínica. Pequeños trabajos han demostrado su utilidad en pacientes con EA. Así, en uno de estos estudios la elevación del BNP en pacientes con EA grave asintomática se asoció a un incremento de la tasa de muerte u hospitalización por ICC a 5 años; cuando el BNP>300 pg/mL (3 el límite superior de la normalidad) el riesgo se multiplicó por 7 (HR: 7,38) (180). Otra investigación sobre el mismo tipo de pacientes mostró que niveles de Nt-proBNP<80 pmol/L se asociaron a una supervivencia libre de síntomas al año del 69 \pm 13% mientras que con niveles el pronóstico fue más adverso (supervivencia sin síntomas del 18 \pm 15%) (181). Estos resultados han conducido a las guías clínica a sugerir el reemplazo valvular en pacientes con EA grave asintomáticos en lo que se demuestre un incremento significativo de péptidos natriuréticos (119,170) (*tabla 3*).

La disfunción sistólica en el paciente asintomático es excepcional. En un estudio retrospectivo reciente, que se analizó 9.940 pacientes con EA grave, el porcentaje de asintomáticos con FEVI <50% era de un 0,4% (40 casos). El 52% desarrollaron síntomas a los 2 años y la mortalidad 5 años fue del 48%. En los sometidos a cirugía el 83% presentaron una mejoría de la FEVI en el seguimiento. El reemplazo aórtico no se asoció a un incremento en la supervivencia, si bien el reducido tamaño de la población del estudio puede explicar este resultado (182). Trabajos recientes apuntan a un incremento de la mortalidad en pacientes con EA grave asintomáticos a partir de umbrales de FEVI

superiores al 50% (<55-60%) (120,183). Haciéndose eco de estas evidencias las guías de práctica clínica recomienda en intervencionismo aórtico en pacientes con EA grave y FEVI deprimida aun en ausencia de síntomas en relación con la valvulopatía y en su última actualización han introducido la indicación de intervención valvular a partir de una reducción de FEVI <55% (ESC: recomendación IIaB) – 60% (AHA/ACC: recomendación IIbB) (119,170) (*tabla 3*).

La progresión hemodinámica media anual en pacientes con EA ronda los 0,1-0,3 m/s de VMax, entre 7-8 mmHg de GM y sobre 0,15 cm² de AVA, si bien hay una marcada variabilidad individual en este ámbito. Son predictores de rápida progresión la edad avanzada, el grado de calcificación valvular y el incremento acelerado de la VMax en estudios repetidos (184). En el estudio de Rosenhek y cols (58), en el que se siguieron prospectivamente 126 pacientes con EA grave, se demostró que en aquellos con una calcificación extensa y un incremento en la VMax anual >0.3 m/s las tasas del evento combinado muerte o recambio valvular fue del 79% a 2 años. Es por tanto de esperar que en los paciente con EA grave que demuestren esta evolución la probabilidad de desarrollo de síntomas a corto plazo sea elevada, con lo que las guías de práctica clínica aconsejan el intervencionismo valvular si el riesgo es bajo, tras evaluar otros aspectos clínicos así como las preferencias del paciente (119,170) (*tabla 3*).

No hay un criterio comúnmente aceptado de EA muy grave o “crítica”. En la literatura las definiciones varían según los autores; algunos han establecido como criterio una VMax>5-5,5 m/s, otros un GM>60-80 mmHg, y finalmente otros han seleccionado el punto de corte de AVA<0,6-0,5 cm². Este subgrupo de pacientes, que representa las EA con mayor repercusión hemodinámica, se caracterizan un pronóstico especialmente desfavorable. A modo de ejemplo, en una investigación sobre 116 pacientes asintomáticos con VMax>5 m/s la supervivencia sin recambio aórtico fue del 36% a 2 años (61). El trabajo de Bohbot y cols, que incluyó a 1140 pacientes con EA grave, mostró un incremento de la mortalidad en el seguimiento en asintomáticos con VMax≥5 m/s respecto a aquellos con una VMax inferior (HR: 2,08; p=0,005) (185). En la misma cohorte, los asintomáticos con GM≥60 mm presentaron una evolución más adversa (HR para

mortalidad 1,56; p=0,032) (186). Todos estos datos van a favor de plantear el intervencionismo valvular temprano este tipo de EA con vistas a mejorar el pronóstico. La evidencia más sólida a favor de esta estrategia queda reflejada en el ensayo clínico RECOVERY (187) que aleatorizó 145 pacientes con EA muy grave, definida como $AVA \leq 0,75 \text{ cm}^2$ y $V_{Max} \geq 4,5 \text{ m/s}$ o $GM \geq 50 \text{ mmHg}$, asintomáticos a recambio valvular vs manejo conservador. La incidencia acumulada del evento primario (muerte perioperatoria o muerte cardiovascular) a 4 y 8 años fue del 1% en el grupo de intervención temprana vs 6% y 26% en el de manejo conservador (p=0,003). Las guías actuales recomiendan plantear la sustitución valvular aórtica en pacientes con EA grave asintomática y $V_{Max} > 5$ (ESC/AHA/ACC: IIaB) o $GM > 60 \text{ mmHg}$ (ESC:IIaB) (119,170) (tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones de intervencionismo en pacientes con EA grave de acuerdo a las guías de la European society of Cardiology (ESC) y American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) (119,170). BNP: péptido natriurético cerebral, EA: estenosis aórtica, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, LSN: límite superior de la normalidad, VMax; velocidad transvalvular aórtica máxima. a. En pacientes con EA grave de bajo gradiente discordante, FEVI deprimida y ausencia de reserva contráctil el grado de recomendación es IIaC cuando el grado de calcificación es importante de acuerdo a otras pruebas de imagen como la tomografía computerizada multidetector. b. FEVI < 55%, c. FEVI < 60% en al menos 3 estudios consecutivos, d. Cuando la caída de la tensión arterial sistólica sea > 20 mmHg, e. Cuando aparecen síntomas o una caída de la tensión arterial sea $\geq 10 \text{ mmHg}$ respecto a la basal, f. Si la calcificación valvular es extensa evaluando esta con otra prueba de imagen como la tomografía computerizada multidetector, g. o gradiente medio $\geq 60 \text{ mmHg}$.

Indicaciones de intervención en pacientes en EA grave	ESC	ACC/AHA
Presencia de síntomas atribuibles a la EA ^a	IB ^a	IA
Asintomáticos con indicación de cirugía cardiaca por otra causa	IC	IB
FEVI < 50%	IB	IB
FEVI < 55-60%	IIaB ^b	IIbB ^c
Prueba de esfuerzo (+) - Síntomas - Descenso de la TA	IIaC ^d	IIaB ^e
Elevación de BNP > 3 veces LSN para edad y sexo	IIaB	IIaB
Rápida progresión (incremento de VMax anual $\geq 0,3 \text{ m/año}$)	IIaB ^f	IIaB
Estenosis muy severa ($V_{Max} > 5 \text{ m/s}$)	IIaB ^g	IIaB
Estenosis moderada e indicación de cirugía cardiaca por otra causa	IIaC	IIbC

2.6. TRATAMIENTO

Aunque estudios observacionales apuntaron a un beneficio del tratamiento con estatinas para retrasar la progresión de la enfermedad (188,189) el ensayo clínico SEA (190), en el que se testó el efecto de la combinación de simvastatina más ezetimibe, obtuvo resultados negativos. A día de hoy no se dispone de tratamiento farmacológico específico para la EA.

Cuando la EA se vuelve sintomática el pronóstico de los pacientes empeora significativamente como se ha comentado en el apartado previo; la única terapia que ha demostrado beneficio pronóstico en cuanto a la reducción de mortalidad, así como en la mejora sintomática, es el reemplazo valvular. En la actualidad la sustitución valvular aórtica quirúrgica (SVA) es un procedimiento con buenos resultados; la mortalidad intrahospitalaria oscila entre el 1-3% (191) en pacientes jóvenes y entre el 4-8% en ancianos (192) y la durabilidad de las prótesis biológicas de última generación es >10 años (193).

A pesar de las recomendaciones de las sociedades científicas, se estima que ≈30% de los pacientes con indicación de SVA no son sometidos finalmente a intervención (194). Esto se debe a dos motivos fundamentales; por un lado el rechazo por parte del paciente, y por el otro la desestimación por parte de los equipos médico-quirúrgicos (*“heart team”*) debido a la avanzada edad y presencia de múltiples comorbilidades. Algunos tratamientos percutáneos, menos agresivos que la cirugía convencional, como la valvuloplastia con balón, proporcionan cierto grado de mejoría hemodinámica a corto plazo, aunque no tienen impacto significativo en la evolución de la enfermedad (195). En los últimos 20 años se ha producido el desarrollo, consolidación y expansión de una nueva técnica que supuesto una alternativa a la SVA en este perfil de pacientes con EA: la TAVI.

Desde el primer procedimiento exitoso llevado a cabo por Cribier en 2002 (196) la TAVI ha experimentado una evolución extraordinaria. Dos han sido los modelos de TAVI más estudiados; la prótesis balón-expandible Edward Sapiens (Edwards Lifesciences; Irvine, California, Estados Unidos) y la prótesis auto-expandible Corevalve (Medtronic,

Minneapolis, Estados Unidos). Diversos ensayos clínicos han demostrado su eficacia en todo el espectro del riesgo quirúrgico (desde pacientes inoperables a pacientes de bajo riesgo) (192,197–202) y las prótesis han sufrido importantes mejoras en el diseño lo cual ha permitido optimizar los resultados de las últimas generaciones de dispositivos respecto a los primeros prototipos. Así los ACV relacionados con el procedimiento se han reducido del 5,5% al 2,5% (203), las complicaciones vasculares mayores del 15% al 4,5-6% (204), la regurgitación perivalvular moderada-grave del 10-15% al 1-4% (205) y la necesidad de marcapasos actual es <20% (199,206).

Las guías de práctica clínica recomiendan la TAVI en pacientes con EA grave e indicación de sustitución valvular que no sean candidatos a SVA y en pacientes que, aun siendo posibles candidatos a cirugía, presenten edad avanzada (≥ 75 -80 años) o un riesgo quirúrgico alto (indicación IA) (119,170). A día de hoy en occidente la TAVI se está convirtiendo en el procedimiento referencia; en Alemania, por ejemplo, supone ya el 70-75% de las intervenciones en pacientes con EA (207).

3

JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN

Un diagnóstico y gradación precisa de la EA es crucial para garantizar un manejo adecuado de los pacientes. Subestimar el grado de estenosis puede tener importantes consecuencias; una programación inadecuada de citas de revisión y pruebas de imagen de seguimiento, una valoración incorrecta de los síntomas (máxime en la población anciana en la que la entrevista clínica puede ser un reto) y el retraso en la planificación del intervencionismo quirúrgico o percutánea que puede empeorar el pronóstico del paciente.

La ETT es la “piedra angular” en la evaluación de la EA. La combinación de una valoración morfológica y funcional, mediante la imagen 2D y los modos Doppler, permite establecer la presencia de la valvulopatía y determinar su gravedad como se ha argumentado previamente. Se ha hecho hincapié en la necesidad de una alineación paralela del haz de US con el flujo transvalvular aórtico para optimizar el cálculo de la VMax y el GM, dos de los parámetros de clasificación de la valvulopatía más importantes. El correcto alineamiento del flujo transvalvular es también relevante en el cálculo del AVA mediante EqCont; para un diámetro del TSVI y una ITV del flujo a dicho nivel “constantes” una infraestimación de la velocidad transvalvular lleva a una sobreestimación inversamente proporcional del AVA.

Aunque se ha enfatizado que una valoración desde múltiples planos ecocardiográficos (API5c y PNA) es aconsejable para garantizar el mejor ángulo de intercepción haz de US-flujo transaórtico y, de este modo, la mayor VMax y GM, este enfoque no se ha adoptado sistemáticamente en los laboratorios de ecocardiografía (23,42); en la mayoría el examen se limita al plano API5c. Se han esgrimido como causas la prolongación del estudio ecocardiográfico (aspecto relevante teniendo en cuenta la

limitación del tiempo por paciente en agendas cada vez más “apretadas” dada la creciente demanda asistencial) y la reducida evidencia en la literatura acerca del valor de la adición de estos planos al API5c estándar. Esta escasa evidencia procede de pequeñas investigaciones en su mayoría; se resumen a continuación las más relevantes:

- Williams y cols (40) llevaron a cabo un estudio que incluyó a 52 pacientes con EA en el que la VA fue valorada desde planos API5c, PED y SE empleando una sonda mixta 2D-Doppler y una sonda PEDOF cuando la señal Doppler registrada con la primera era débil. Para la gradación de la EA se tomó como referencia la evaluación invasiva mediante cateterismo (aunque esta fue llevado a cabo en <50% de los participantes; 23 pacientes), definiéndose una EA grave cuando el gradiente pico-pico era ≥ 50 mmHg. La factibilidad de la evaluación desde el plano API5c fue la más alta (47/52 pacientes; 90%), seguida del SE (35/52 pacientes; 69%) y del PED (25/52 pacientes; 49%), Las VMax obtenidas desde API5C y PED fueron similares ($3,6 \pm 1,1$ m/s vs $3,5 \pm 1,0$ m/s) mientras que las obtenidas desde SE fueron inferiores ($2,3 \pm 0,9$ m/s; $p < 0,0001$). La correlación VMax-gradiente pico-pico fue de 0,93 para PED, 0,88 para API5c y 0,79 para SE. La VMax óptima, es decir la más elevada de los planos disponibles en cada paciente, mostró una buena capacidad para discernir las EA graves (11/12 pacientes con gradiente pico-pico < 50 mmHg presentaron un GMax ecocardiográfico acorde y el 100% de los que tenían gradiente pico-pico ≥ 50 mmHg alcanzan un GMax por encima de este umbral).
- Cuff y cols (42) realizaron un trabajo sobre 100 pacientes con EA en el que se comparó la gradación de la valvulopatía empleando el plano API5C y un transductor mixto 2D-Doppler con una valoración desde PED utilizando un transductor PEDOF. La factibilidad del estudio de la EA desde API5c fue del 100% mientras que desde PED fue del 85%. Las VMax y GM estimadas desde PED fueron superiores a los conseguidos desde API5c (VMax: $3,07 \pm 0,85$ m/s, GM: 25 ± 16 mmHg vs VMax: $2,92 \pm 0,73$ m/s, GM: 20 ± 13 mmHg; $p < 0,005$) y las AVA inferiores ($1,33 \pm 0,41$ cm² vs $1,52 \pm 0,45$ cm²; $p < 0,005$). Seleccionando como criterio de clasificación en la EA el AVA, el plano PED permitió reclasificar al alza el 30% de los

pacientes categorizados como EA no graves desde API5c. En la discusión del artículo los autores indican que se estudió la EA con sonda PEDOF desde los planos SC y SE y no se observaron variaciones en la clasificación respecto al API5c, aunque no aportan más datos respecto a estos planos.

- Thaden con cols (45) recogieron retrospectivamente 100 pacientes con EA grave por criterio de AVA que habían sido valorados desde los planos API5c, PED, SE y supraclavicular derecho con una sonda mixta 2D-Doppler y una sonda PEDOF. Los objetivos de su estudio fueron determinar la frecuencia con la que la VMax más elevada estaba presente en PNA así como las consecuencias de no utilizar estos PNA en la valoración de la EA. La factibilidad de la evaluación desde API5c fue del 100%, desde PED del 81%, desde SE del 42%, y desde supraclavicular derecho del 32%. La VMax fue significativamente inferior desde SE que desde el resto de planos (SE: $3,46 \pm 0,9$ m/s vs PED: $4,36 \pm 0,7$ ms/s, API5c: $4,06 \pm 0,6$ ms/s, y supraclavicular $3,96 \pm 0,8$ m/s; $p < 0,02$). La VMax más alta se documentó en el plano PED en el 50% de los casos, seguido del API5c: 39%, SE: 6% y supraclavicular: 5%. Cuando se emplearon los valores Doppler máximos de todos los planos disponibles por paciente el 21% (21/100) tenían una EA grave de bajo gradiente de los cuales sólo 7/21 presentaron una FEVI < 50%. Si el examen se hubiese limitado al plano API5c, 2/21 (9,5%) hubiesen sido categorizados como EA moderada ($AVA \geq 1$ cm²). 79% de la cohorte presentan una EA grave de alto gradiente. 8/79 (10%) hubieran sido clasificados como EA grave de bajo gradiente y 13/79 (16,5%) como EA moderada si la valoración se hubiese realizado solo desde API5c. El porcentaje de clasificaciones incorrectas desde API5c ascendió al 23%.
- La investigación más reciente y de mayor tamaño fue desarrollada por Benfari y cols (43) sobre 330 pacientes con EA. Se emplearon transductores mixtos 2D-Doppler y PEDOF para explorar a los pacientes desde los planos API5c, PED, SE/supraclavicular. Solo un paciente mostró la VMax más elevada desde el plano SE/supraclavicular con lo que se decidió incluirlo en el grupo del PED para el análisis. La factibilidad del estudio valvular a través PED fue del 83%. Las VMax y el GM fueron mayores desde PED que desde API5c (VMax: $3,78 \pm 0,8$ m/s vs

3,45±0,72 m/s, GM: 36±18 mmHg vs 28±14 mmHg, p<0,001) mientras que el AVA y el AVA index fueron menores (AVA: 0,98±0,33 mm² vs 1,13±0,39 mm², AVA index: 0,55±0,18 mm²/m² vs 0,63±0,21 mm²/m², p<0,001) Las tasas de reclasificación al alza desde PED fueron: por criterio de VMax 21%, por criterio de GM 26%, por criterio de AVA 17% y por criterio de AVA index 13% (p<0,0001). En 68/275 pacientes (25%) la EA fue catalogada como grave por ≥3 criterios desde API5c mientras que desde PED la cifra aumento a 102/275 (37%) (p<0,0001). De los 127 casos con FE ≥ 50% y EA grave (AVA<1 cm²) 86 eran de bajo gradiente (66%); 13 de bajo flujo (10%) y 71 de flujo normal. Tras la evaluación desde PED las EA graves de bajo gradiente se redujeron a 50 (p<0,0001). 108 pacientes disponían de ecocardiogramas de seguimiento (40%) con valoración desde API5c y PED, con un tiempo entre el primer y último eco de 21±20 meses. La tasa de progresión desde PED fue mayor que desde API5c (ΔVMax desde PED: 0,19 ± 0,20 m/s/año vs ΔVMax desde API5c: 0,24 ± 0,27 m/s/año p =0,03).

Parece por lo tanto que los PNA, fundamentalmente el PED, consiguen una reclasificación al alza de un número significativo de pacientes con EA evaluados desde API5c. Cabe destacar como limitaciones fundamentales de estos estudios las siguientes:

1. Pequeño tamaño; solo uno de los 4 trabajos (Benfari y cols) incluyó a más de 100 pacientes (43).
2. No todas las investigaciones fueron prospectivas y realizadas con el fin de estudiar los PNA: el estudio de Thaden y cols es un análisis retrospectivo de pacientes enviados a cirugía por EA grave (45) y el de Cueff y cols un subanálisis de un registro prospectivo cuyo objetivo era evaluar factores determinantes en la progresión de la EA (42). Ninguna publicación presenta un cálculo del tamaño muestral.
3. Los criterios de selección fueron dispares; criterios morfológicos (Williams y cols) (40), GM≥10 mm (Cueff y cols) (42), EA graves por criterio de AVA (Thaden y cols) (45) o VMax≥2,5 m/s (Benfari y cols) (43).

4. En todos los estudios se empleó una sonda PEDOF, que requiere especial destreza para su adecuado uso y no está disponible en muchos equipos actuales.
5. Solo en el artículo de Cueff y cols se hace referencia a uso del plano SC para graduar la EA, aunque no aporta datos concretos sobre el mismo (42).
6. La variabilidad interobservador de la valoración de la EA desde PNA solo fue analizada en un estudio (Benfari y cols) y para un plano (PED) (43).
7. Solo 1 de las 4 publicaciones (Benfari y cols) aporta información sobre la reclasificación de la EA desde PNA de acuerdo a los tres parámetros ecocardiográficos de gradación (VMax, GM y AVA) (43).
8. La re-gradación de EA graves de bajo gradiente a EA grave de alto gradiente mediante PNA solo fue analizada en la mitad de estos trabajos (Thaden y cols y Benfari y cols) (43,45); ninguno de los cuatro analizó la reclasificación de EA no crítica a EA crítica desde PNA.
9. Ningún estudio ha valorado el impacto pronóstico de la evaluación adicional al plano API5c de la EA mediante los PNA .

Tabla 4. Resumen de los principales estudios sobre el valor de los planos no apicales en la evaluación de pacientes con estenosis aórtica. Las celdas sombreadas en verde representan las fortalezas y las sombreadas en rojo las debilidades de las investigaciones. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, DS: desviación estándar, CWD: Doppler de onda continua, EA: estenosis aórtica, PED: plano paraesternal derecho, PEDOF: Pulse Echo DOppler Flow (sonda ciega), SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal.

Estudio	Criterio de inclusión	Transductor	Edad (DS, rango)	Planos de estudio	Reclasificación al alza	Reclasificación EA ↓ gradiente y EA no críticas	Evaluación del impacto pronostico
Williams (n=52)	EA de cualquier grado	2D-CWD + PEDOF	63 años (20-82)	API5c, PED, SE	No	No	No
Cueff (n=100)	EA de cualquier grado	2D-CWD + PEDOF	78±5 años	API5c, PED, SE, SC	Si (x AVA)	No	No
Thaden (n=100)	EA de graves por AVA	2D-CWD + PEDOF	75±10 años	API5c, PED, SE	Si (x AVA)	Bajo flujo	No
Benfari (n= 330)	EA de cualquier grado	2D- CWD + PEDOF	81±11 años	API5c, PED, SE	Si (x AVA y gradientes)	Bajo flujo	No

Para afianzar el valor de los PNA es necesaria una investigación que cubra los déficits de las publicaciones previas; esta ha sido la motivación de la presente tesis.

4

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

El estudio se ha planteado con la intención de dar respuesta a los siguientes objetivos:

Primario:

- Determinar en una cohorte contemporánea de pacientes con EA el valor de los PNA (PED, SE, SC) en la reclasificación al alza de la estenosis cuantificada desde el plano API5c

Secundarios:

- Determinar la factibilidad y reproducibilidad de la evaluación de la EA desde PNA.
- Evaluar la relevancia pronóstica de reclasificación al alza desde PNA de la EA cuantificada desde el plano API5c

5

MÉTODOS

5. MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes consecutivos (ingresados o ambulatorios), derivados a la Unidad de Imagen Cardíaca de nuestra institución (Hospital Álvaro Cunqueiro; centro de tercer nivel) para la realización de una ETT, con una EA al menos leve (definida por la presencia de una VA con alteración estructural degenerativa asociada a una reducción cualitativa de la apertura valvular en los planos PEL y/o PEC \pm una $V_{Max} \geq 2,5$ m/s obtenida desde el plano API5c). Para garantizar la máxima precisión en la cuantificación de la EA con CWD se consideraron criterios de exclusión la presencia de las siguientes condiciones, relacionadas con inexactitud en la estimación de los gradientes transvalvulares:

- Inestabilidad hemodinámica (definida por una TA sistólica < 90 mmHg asociada a signos de hipoperfusión periférica)
- Disfunción sistólica del VI (FEVI $< 50\%$)
- Coexistencia de una valvulopatía adicional significativa (insuficiencia de grado $\geq 3/4$ y/o una estenosis \geq moderada)
- Ritmos irregulares (FA o extrasistolia frecuente en el momento de la ETT)
- Estenosis sub o supra valvular aórtica fija o dinámica

El protocolo de investigación consistió en una ETT completa y un seguimiento clínico tras la prueba. La ETT fue realizada por un solo ecocardiografista certificado empleando equipos de US (Philips IE33 y Philips EPIQ7, Andover, MA, EE. UU) provistos de un transductor mixto 2D/3D-Doppler (X5-1, Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts, EE.UU. 3040 elementos, rango de frecuencia de funcionamiento de 1 a 5 MHz; se especifican las medidas en la *figura 29*). No se utilizó sonda PEDOF para la evaluación con CWD del flujo transvalvular aórtico.



Figura 29. Equipos de ecocardiografía y transductor de ultrasonidos (X5-1) empleados en el estudio con sus dimensiones. Elaboración propia.

Los diámetros de las cavidades izquierdas y el ángulo VI-AoAs de midieron en 2D desde el plano PEL. La cuantificación del ángulo VI-AoAs se realizó en sístole, en el pico de la onda T del ECG (45). Los volúmenes del VI y la FEVI se estimaron por el método Simpson biplano (208) y la masa del VI con la fórmula de Devereux (218):

$$\text{Masa VI} = 0,8 \times [1,04(\text{DTDVI} + \text{TIV} + \text{PPVI})^3 - \text{DTDVI}^3] + 0.6 \text{ g}$$

donde DTDVI hace referencia del diámetro telediastólico del VI y PPVI al espesor telediastólico de la pared inferolateral del VI. El grosor parietal relativo (GPR) se calculó mediante la fórmula:

$$\text{GPR} = 2 \times \text{PPVI}/\text{DTDVI} \text{ (208)}$$

Para las medidas Doppler la velocidad de barrido se ajustó entre 75-150 mm/s, según necesidad, con el fin de delimitar adecuadamente el inicio y fin de la curva de velocidades. El diámetro del TSVI se midió en mesosístole a nivel del anillo aórtico. La ITV del TSVI se calculó con PWD desde API5c, ubicando un volumen de muestra en la misma

posición o desplazado 0,5-1 cm hacia el VI cuando fuera necesario para conseguir una curva de flujo laminar adecuada.

Se utilizó CWD para obtener la VMax y la IVT a través de la VA. La interrogación Doppler se llevó a cabo desde planos API5c y PNA (PED, SC y SE). Se seleccionaron diferentes posiciones del paciente para optimizar la evaluación desde cada plano: decúbito lateral izquierdo con el brazo izquierdo debajo de la cabeza para el plano APIC5c, decúbito supino con las rodillas dobladas mientras se realizaba una inspiración profunda para el plano SC, decúbito supino con el cuello extendido para el plano SE y decúbito lateral derecho con el brazo derecho debajo de la cabeza para el plano PED. La alineación de la línea de exploración Doppler se ajustó visualmente, con ayuda de Doppler color para determinar la dirección del flujo en el plano 2D. Se prestó atención para minimizar el ángulo de intercepción entre el haz de US y el flujo sistólico a través de la VA en cada plano; se probaron ligeras correcciones sobre la posición inicial para asegurar la medición de la VMax más alta. Para la valoración con CWD desde PED la sonda se posicionó en el segundo y tercer espacios intercostales del borde esternal derecho; finalmente se seleccionó la posición con valores más elevados (*figura 30*). Cuando se apreció regurgitación tricuspídea en el estudio con Doppler color, el tiempo de pre-eyección (medido desde el inicio del complejo QRS en el ECG hasta el inicio de la eyección en la curva espectral del registro CWD) y el tiempo total de eyección (desde el inicio hasta el final de la eyección en la señal espectral de CWD) se calcularon en SC y API5c y se compararon ambos para evitar la inclusión del flujo regurgitante. Se promediaron las medidas de tres ciclos cardíacos. El AVA se estimó mediante la EqCont. La cuantificación de los parámetros ecocardiográficos se llevó a cabo en la estación de trabajo Xcelera (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts, EE.UU).

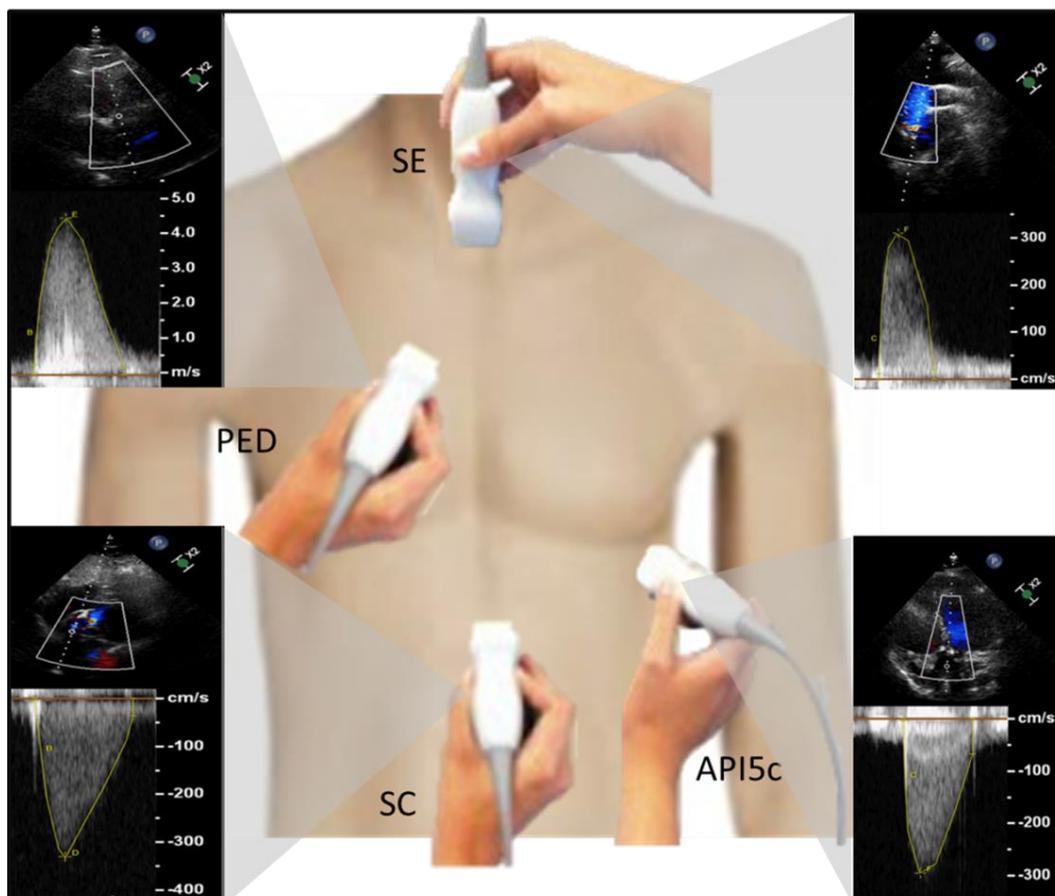


Figura 30. Posición del transductor para la exploración Doppler de la estenosis aórtica en cada plano. Elaboración propia. API5c: plano apical 5 cámaras, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal.

La gravedad de la EA se clasificó de acuerdo a V_{Max} , GM y AVA según las recomendaciones vigentes (*tabla 1*) (23). Para el análisis de las reclasificaciones al alza por criterios conjuntos de AVA y gradientes se definió como EA no grave aquella con $AVA \geq 1 \text{ cm}^2$, EA grave de bajo gradiente cuando el $AVA < 1 \text{ cm}^2$, la $V_{Max} < 4 \text{ m/s}$ y el $GM < 40 \text{ mmHg}$ y EA grave de alto gradiente si el $AVA < 1 \text{ cm}^2$, la $V_{Max} \geq 4 \text{ m/s}$ o el $GM \geq 40 \text{ mmHg}$. La EA se categorizó como crítica cuando el $AVA \leq 0,75 \text{ cm}^2$ y la $V_{Max} \geq 4,5 \text{ m/s}$ o el $GM \geq 50 \text{ mmHg}$ (187).

Para la evaluación pronóstica, los pacientes fueron divididos en 4 grupos según cumplieren o no al menos un criterio de EA grave en API5c y PNA. Con el fin de respetar esta clasificación en todos los subanálisis de seguimiento se consideraron EA graves de bajo gradiente aquellas con $AVA < 1 \text{ cm}^2$ o $AVA \text{ index} < 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ asociada a una $V_{Max} < 4$

m/s y un $GM < 40$ mmHg y EA graves de alto gradiente aquellas con un $V_{Max} \geq 4$ m/s o un $GM \geq 40$ mmHg independientemente del AVA o AVA index.

Los datos demográficos, antecedentes personales relevantes y la información de la evolución de los participantes se obtuvieron mediante la revisión de bases de datos hospitalarias, historias clínicas, tanto en soporte electrónico (aplicación informática IANUS, historia clínica electrónica do Servicio Galego de Saúde) como en papel, certificados de defunción y entrevistas telefónicas cuando se juzgó necesario. El seguimiento fue llevado a cabo a los tres años del final del periodo de reclutamiento; los pacientes con un tiempo de seguimiento inferior a 3 años fueron considerados pérdidas. Se seleccionó como evento de seguimiento una combinación de los principales eventos mayores relacionados con la EA; muerte, hospitalización cardiovascular (por ICC, síndrome coronario agudo, síncope o ictus) e intervención sobre la VA (percutánea o quirúrgica). Se tuvo en cuenta la ocurrencia del primer evento para el análisis del evento combinado y se censuraron los pacientes sometidos a intervencionismo valvular tanto para el análisis de mortalidad como de hospitalización cardiovascular (los pacientes a los que se practicó revascularización coronaria aislada no fueron censurados en dichos análisis).

El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación local (Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense) y se realizó de acuerdo con las normas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones posteriores. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito (anexo I) antes de ser incluidos.

En el momento del desarrollo del diseño del estudio, se disponía de datos limitados sobre la evaluación de la EA a partir de PNA. Teniendo en cuenta los resultados del trabajo de Cueff y cols (42) en el que un 30% de las EA no graves fueron reclasificadas al alza desde un PNA (en este caso PED) y considerando que estos investigadores habían utilizado un sonda PEDOF para medir los gradientes transvalvulares, se predijo una reclasificación ascendente del 20% de las EA categorizadas desde API5c (incluyendo dentro de esta el paso de EA no graves a EA graves, EA graves de bajo gradiente a EA graves de alto gradiente y EA no críticas a EA críticas) tras la evaluación con PNA en el

estudio. Seleccionando un nivel α de 0,05 y una potencia estadística del 90%, se calculó un tamaño mínimo de muestra de 218 pacientes. Se estimó un período de tiempo de un año para alcanzar el número deseado de inclusiones.

Los datos categóricos se expresaron como frecuencias y porcentajes y las variables continuas como media \pm desviación estándar. Las diferencias entre variables categóricas/cualitativas y cuantitativas continuas se analizaron mediante pruebas t de Student no pareada de 2 colas, χ^2 y Fisher según correspondiera. Un segundo investigador volvió a escanear 20 casos al azar para estudiar la variabilidad interobservador del estudio Doppler desde los diferentes planos. En este sentido, se seleccionó el parámetro VMax y se utilizaron los coeficientes de correlación intraclase (CCI). La reproducibilidad se consideró muy buena cuando el CCI fue $>0,85$, buena cuando el CCI= $0,76-0,85$, aceptable cuando el CCI= $0,40-0,75$ y mala cuando el CCI $<0,4$. La variabilidad interobservador se examinó adicionalmente empleando gráficas de Bland Altman. La correlación entre VMax, GM y AVA obtenidos desde API5c y PNA se evaluó mediante el cálculo de los coeficientes de correlación de Pearson y la concordancia en la clasificación de la EA entre el plano API5c y los PNA con el índice kappa. La supervivencia libre de eventos, según la gravedad de la EA desde API5c y los PNA, se estimó mediante el método de Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia se compararon con la prueba de rangos logarítmicos. Se utilizó un modelo de regresión logística con el fin de investigar factores relacionados con: 1) la factibilidad de la interrogación CWD de la EA desde cada PNA y 2) una VMax en cada uno de los PNA superior a la VMax en el plano API5c. Se realizó además un análisis exploratorio de posibles predictores del evento combinado de seguimiento mediante el modelo de regresión de Cox. En ambos modelos se recurrió a un método por “pasos hacia atrás”, con un criterio de salida “p-out” $<0,05$. En el paso inicial se incluyeron aquellas covariables que mostraban una asociación estadística con la variable independiente con un valor de $p < 0,10$ en el análisis univariado así como aquellas con evidencia en la literatura de asociación con la misma. Se fijó un nivel de significación $p < 0,05$ para el resto de los contrastes. Los datos se almacenaron en línea en el sistema de gestión de bases de datos p-investiga® (Galaxia Empírica S.L, Moaña, España). Los análisis se realizaron con SPSS 15.0® (SPSS Inc, Chicago IL, EE. UU).

5.1. LISTADO DE VARIABLES DEL ESTUDIO

- Variables de filiación y antropométricas:
 - Sexo, fecha de nacimiento, peso, talla
- Antecedentes personales
 - Factores de riesgo cardiovascular: HTA (si/no), dislipemia (si/no), tabaquismo activo o remoto (si/no), DM (si/no)
 - Enfermedad cardiovascular (ECV) establecida: enfermedad arterial coronaria (definida por: a) prueba de inducción de isquemia positiva, b) infarto de miocardio (IAM), c) estenosis en una arteria coronaria $\geq 50\%$ en una TC o en una coronariografía invasiva o d) revascularización coronaria percutánea (ICP) o quirúrgica (CABG) (si/no), enfermedad cerebrovascular (definida por: a) ictus, b) accidente isquémico transitorio (AIT), c) arteriopatía carotídea con estenosis en una prueba de imagen $\geq 50\%$ o d) revascularización carotídea percutánea o quirúrgica) (si/no) , arteriopatía periférica (definida por: a) índice tobillo brazo $\leq 0,9$, b) estenosis de una arteria periférica en alguna prueba de imagen $\geq 50\%$ o c) revascularización periférica percutánea o quirúrgica) (si/no)
 - Síntomas en posible relación con la EA: presencia de disnea (definida por un empeoramiento de la clase funcional habitual), angina o síncope en los 6 meses previos al ecocardiograma.
 - Tratamientos: antiagregantes (ácido acetil salicílico, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) (si/no), anticoagulantes (acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) (si/no), antihipertensivos (betabloqueantes, verapamilo, diltiazem, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, antagonistas de los receptores mineralcorticoides, dihidropiridinas, diuréticos) (si/no), angianginosos (ivabradina, nitratos, ranolazina) (si/no) , hipolipemiantes (estatinas, ezetimibe, fibratos, resinas de intercambio iónico, ácidos grasos omega 3) (si/no), antidiabéticos (hipoglucemiantes orales, insulina) (si/no).

- Seguimiento: fecha de seguimiento, muerte (si/no), fecha de la muerte, ingreso por causa cardiovascular (si/no), fecha del ingreso por causa cardiovascular, intervencionismo valvular aórtico (SVA, TAVI, valvuloplastia) (si/no), fecha de intervencionismo valvular aórtico

— **Variables ecocardiográficas**

- Fecha del estudio
- Dimensiones de la cavidades izquierdas: espesor del TIV anterior basal, espesor de la PPVI basal, diámetro del TSVI, diámetro telediastólico del VI (DTSVI), diámetro telesistólico del VI (DTSVI), volumen telediastólico del VI (VTDVI) biplano, volumen telesistólico del VI (VTSVI) biplano, volumen de la AI biplano, ángulo VI-AoAs, diámetro de la raíz aórtica (a nivel de los senos de Valsalva), diámetro de la AoAs.
- Función diastólica del VI: velocidad máxima onda de la E, velocidad máxima de la onda A, velocidad máxima de la onda e' lateral, velocidad máxima de la onda e' medial
- Valvulopatías asociadas: IAO (leve, moderada), IM (leve, moderada), estenosis mitral (EM) (leve).
- Válvula aórtica: morfología valvular (VAT, VAB, indeterminada), calcificación extensa (si/no).
- Estudio Doppler: ITV en el TSVI, APIC5c factible (si/no), VMax en API5c, GM en API5c, ITV en API5c, PED factible (si/no), VMax en PED, GM en PED, ITV en PED, SC factible (si/no), VMax en SC, GM en SC, ITV en SC, SE factible (si/no), VMax en SE, GM en SE, ITV en SE

6

RESULTADOS

6. RESULTADOS

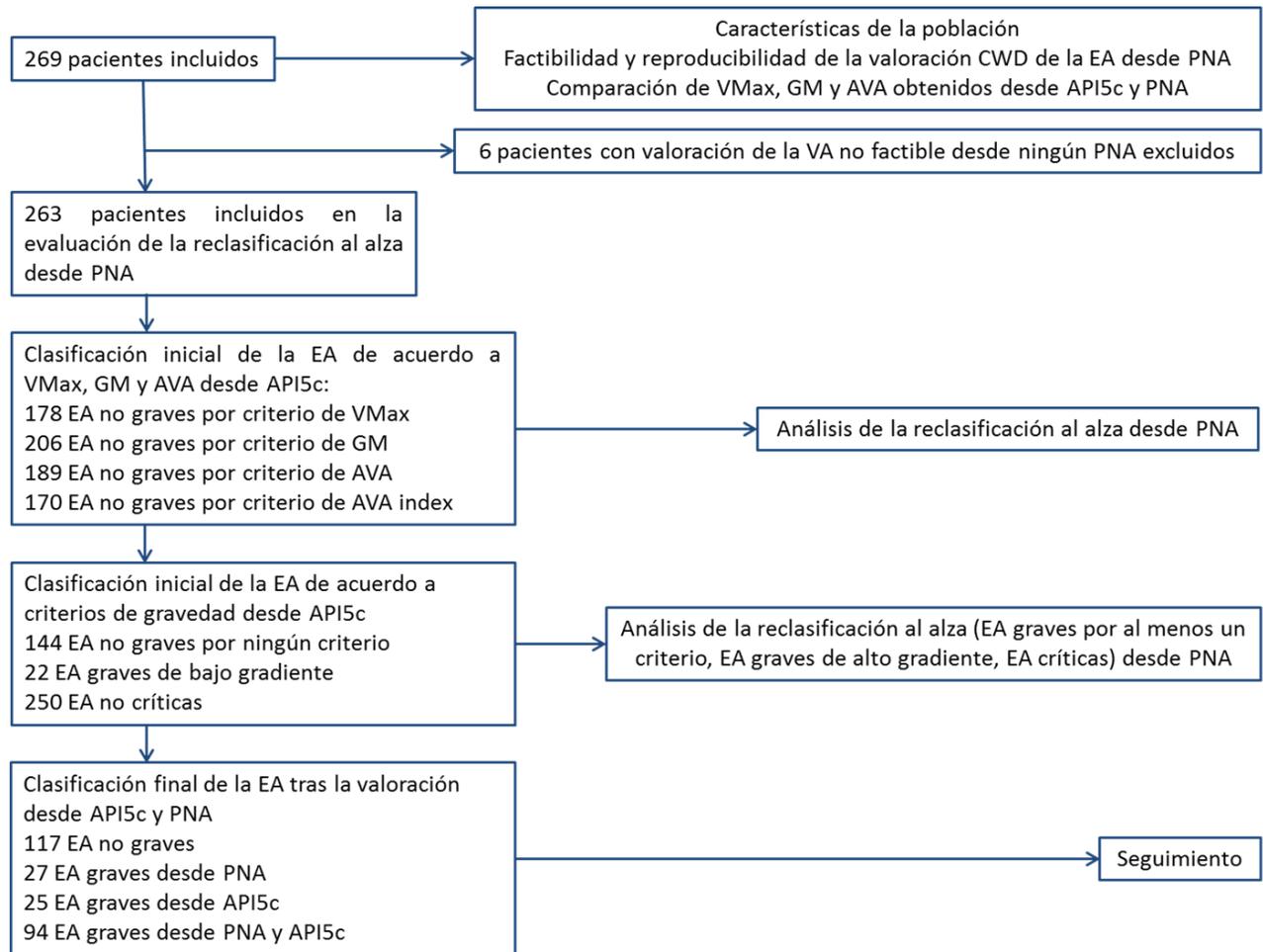


Figura 31. Diagrama de flujo del estudio. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, CWD: Doppler de onda continua, EA: estenosis aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PNA: planos no apicales, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

6.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

269 pacientes fueron incluidos en el estudio. Las características clínicas de la población se muestran en la tabla 5. La edad media de los participantes fue de 76 ± 9 años y 118 eran mujeres. El 45% presentaban obesidad ($IMC\geq 30\text{ kg/m}^2$) y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos era elevada, destacando entre ellos la HTA y la dislipemia que afectaron a $\approx 3/4$ de la muestra. El 30% de los pacientes tenía antecedentes de ECV siendo la enfermedad coronaria la patología más frecuente (23%). Por sexos, las mujeres eran mayores y en lo que respecta la constitución física mostraron una SpC menor que los hombres. Las tasas de tabaquismo y la dislipemia fueron inferiores a las de los varones al igual el antecedente de ECV (19 vs 39%; $p<0,0001$). En consonancia, el porcentaje mujeres bajo tratamiento antigregante fue inferior al de los hombres (32% vs 46%).

La tabla 6 resume las medidas ecocardiográficas de los pacientes. El patrón de remodelado ventricular más común en la población fue el de HVI concéntrica (59%) siendo éste más prevalente en mujeres que en varones (72% vs 49%; $p=0,002$). Acorde con este hallazgo las mujeres mostraron un VI de menor tamaño de acuerdo a criterios de VTD y VTS indexado y mayor FEVI. No se observaron, sin embargo, diferencias en el VolSis entre ambos sexos. El calibre de la AoAs indexado por la SpC fue mayor en mujeres. Dentro de los parámetros de función diastólica el índice E/e' fue superior en el sexo femenino. En casi $\approx 3/4$ de los pacientes la VA era trivalva y en $\approx 1/2$ estaba extensamente calcificada en la mitad. La presencia de una disfunción valvular izquierda adicional fue infrecuente.

6. RESULTADOS

Tabla 5. Características clínicas de la población. AIT: accidente isquémico transitorio, CABG: revascularización coronaria quirúrgica, CV: cardiovascular, HTA; hipertensión arterial, IAM; infarto agudo de miocardio, ICP: intervencionismo coronario percutánea, IMC: índice de masa corporal, SpC: superficie corporal a. Estimación realizada de acuerdo a la fórmula de Dubois y Dubois ($SpC = \text{peso} \times 0.425 \times \text{talla} \times 0.725 \times 0.007184$) (209), b. Activo o remoto.

Características clínicas	Total (n=269)	Mujeres (n=118)	Hombres (n=151)	p
Edad (años)	76±9	79±7	74±10	<0,0001
Peso (kg)	75±15	68±13	82±13	<0,0001
Talla (m)	1,60±0,09	1,52±0,07	1,65±0,06	<0,0001
IMC (kg/m ²)	30±5	29±5	30±4	0,17
SpC (m ²) ^a	1,8±0,2	1,6±0,2	1,9±0,2	<0,0001
Factores de riesgo CV				
HTA	213 (79%)	92 (78%)	121 (80%)	0,66
DM	90 (34%)	36 (31%)	54 (36%)	0,37
Dislipemia	190 (71%)	76 (64%)	114 (76%)	0,048
Tabaquismo ^b	69 (26%)	6 (5%)	63 (42%)	<0,0001
Enfermedad CV establecida				
Enfermedad arterial coronaria	61 (23%)	13 (11%)	48 (32%)	<0,0001
IAM	22 (8%)	4 (3%)	18 (12%)	0,011
ICP	30 (11%)	6 (5%)	24 (16%)	0,005
CABG	18 (7%)	6 (5%)	12 (8%)	0,35
Enfermedad cerebrovascular	18 (7%)	5 (4%)	13 (9%)	0,15
Ictus/AIT	15 (6%)	4 (3%)	11 (7%)	0,17
Enfermedad vascular periférica	19 (7%)	8 (7%)	11 (7%)	0,87
Tratamientos				
Antiagregantes	107 (40%)	38 (32%)	69 (46%)	0,025
Anticoagulantes	31 (12%)	15 (13%)	16 (11%)	0,59
Antihipertensivos	212 (79%)	96 (81%)	116 (77%)	0,37
Hipolipemiantes	194 (72%)	82 (70%)	112 (74%)	0,40
Antianginosos	34 (13%)	10 (9%)	24 (16%)	0,069
Antidiabéticos	80 (30%)	32 (27%)	48 (32%)	0,41

Tabla 6. Medidas ecocardiográficas en la población. AI: aurícula izquierda, AoAs index: diámetro de la aorta ascendente indexada por la superficie corporal, EM: estenosis mitral, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IAO: insuficiencia aórtica, IM: insuficiencia mitral, PPVI: pared inferolateral volumen, TIV: tabique interventricular, VA: válvula aórtica, VAB: válvula aórtica bicúspide, VAT: válvula aórtica trivalva, VI: ventrículo izquierdo, VolSis index: volumen sistólico indexado por la superficie corporal, VTDVI index; volumen telediastólico del VI indexado por la superficie corporal, VTSVI index: volumen telesistólico del VI indexado por la superficie corporal.

Medidas ecocardiográficas	Total (n=269)	Mujeres (n=118)	Hombres (n=151)	p
Medidas de las cámaras izquierdas				
TIV (mm)	1,27±0,27	1,26±0,26	1,27±0,28	0,73
PPVI (mm)	1,18±0,22	1,17±0,24	1,19±0,20	0,47
Masa VI index (g/m ²)	125±38	125±41	126±35	0,26
Grosor parietal relativo	0,56±0,18	0,59±0,17	0,54±0,18	0,020
No remodelado del VI	19 (7%)	4 (3%)	15 (10%)	0,002
Remodelado concéntrico	27 (10%)	9 (17%)	18 (12%)	
HVI excéntrica	65 (24%)	20 (8%)	45 (30%)	
HVI concéntrica	159 (59%)	85 (72%)	74 (49%)	
VTDVI index (ml/m ²)	57±15	52±13	61±15	<0,0001
VTSVI index (ml/m ²)	21±7	19±6	24±8	<0,0001
VolSis index (ml/m ²)	55±15	56±16	55±13	0,40
Volumen AI index (ml/m ²)	39±14	40±15	39±14	0,87
Ángulo VI-AoAs (grados)	124±7	125±6	124±7	0,44
AoAs index (cm/m ²)	1,9±0,4	1,9±0,4	1,8±0,4	0,009
Parámetros funcionales del VI				
FEVI (%)	63±7	64±6	62±7	0,004
Relación E/A mitral	0,9±0,5	0,8±0,4	0,9±0,5	0,51
e' lateral (cm/s)	6±2	6±2	7±2	0,078
e' medial (cm/s)	5±3	5±2	6±4	0,14
E/e' (promediado)	16±7	17±8	15±7	0,005
Hallazgos valvulares				
VAT	200 (74%)	92 (78%)	108 (72%)	0,19
VAB	14 (5%)	3 (3%)	11 (7%)	
VA indeterminada	55 (20%)	23 (19%)	32 (21%)	
Calcificación VA extensa	136 (51%)	62 (53%)	74 (49%)	0,57
IAO moderada	15 (6%)	9 (8%)	6 (4%)	0,15
IM moderada	4 (2%)	3 (3%)	1 (1%)	0,32
EM leve	4 (2%)	2 (2%)	2 (1%)	1

6.2. FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO DOPPLER DE LA EA DESDE PLANOS NO APICALES

El plano que presento una mayor factibilidad para la evaluación mediante CWD de la EA fue el SC (81%), seguido del PED (78%) y del SE (56%) (SC vs SE; $p < 0,009$). Se logró la valoración desde al menos un PNA en 263 pacientes (98%) y desde todos ellos en 98 (36%). En los casos en los que se consiguió el estudio Doppler desde 2 PNA la combinación más habitual fue la de los planos PED y SC (57%). Se investigó la relación entre la factibilidad de la interrogación con CWD de la VA desde cada uno de los PNA con la edad, el sexo, el IMC, la morfología de la VA (VAT vs VAB) y el ángulo VI-AoAs. La posibilidad de evaluación Doppler desde el plano PED se relacionó con la edad < 75 años y se apreció una tendencia a un mayor éxito del estudio en pacientes varones. La factibilidad de la valoración desde el plano SE fue superior en pacientes sin obesidad en el análisis univariado (aunque no se mantuvo la significación estadística en el análisis multivariado) y se observó una tendencia a mayor probabilidad de consecución de la interrogación CWD desde este plano en pacientes con VAB. No se encontraron factores asociados con la factibilidad del plano SC; solo se observó una tendencia a mayor éxito en los pacientes más jóvenes (< 75 años).

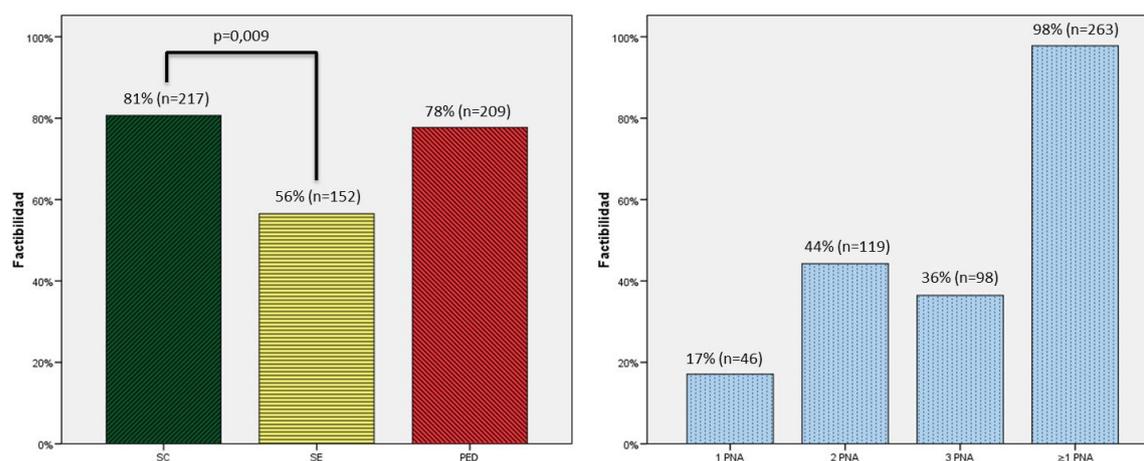


Figura 32. Factibilidad de la valoración de la estenosis aórtica desde planos no apicales. SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, PED: plano paraesternal derecho, PNA: planos no apicales.

Tabla 7. Análisis univariado y multivariado de factores relacionados con la factibilidad del estudio Doppler de la estenosis aórtica desde los planos no apicales. IMC: índice de masa corporal, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VAB: válvula aórtica bicúspide.

Factibilidad	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Factibilidad PED						
Edad <75a	2,1	1,1-3,9	0,02	2,1	1,1-3,9	0,02
Sexo varón	1,64	0,92-2,91	0,10	-	-	-
Factibilidad SC						
Edad <75a	1,79	0,94-3,41	0,08	-	-	-
Factibilidad SE						
IMC<30 Kg/m ²	1,71	1,05-2,8	0,03	-	-	-
VAB	3,6	0,78-16,53	0,10	-	-	-

6.3. REPRODUCIBILIDAD DEL ESTUDIO DOPPLER DE LA EA DESDE LOS DIFERENTES PLANOS DE EXPLORACIÓN

La reproducibilidad de la estimación de la VMax, de acuerdo a los CCI, desde planos API5c y SC fue excelente (CCI-API5c=0,97, CCI-SC=0,96), buena desde PED (CCI-PED=0,76) y aceptable desde SE (CCI-SE=0,61). Estos datos fueron reforzados con el análisis de las gráficas de Bland-Altman (*figura 33*) en las que se confirmó que la mayoría de las diferencias entre pares de medidas estaban dentro en los límites de concordancia en el todos los planos empleados.

Tabla 8. Reproducibilidad de la estimación de la velocidad transvalvular aórtica máxima desde los diferentes planos de exploración. API5c: plano apical 5 cámaras, CCI: coeficiente de correlación intraclase, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, PED: plano paraesternal derecho, PNA: planos no apicales, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

Parámetro	Plano	CCI	IC 95%	p
VMax	API5c	0,97	0,93-0,99	<0,0001
	SC	0,96	0,9-0,98	<0,0001
	PED	0,76	0,4-0,91	0,002
	SE	0,61	0,009-0,85	0,024

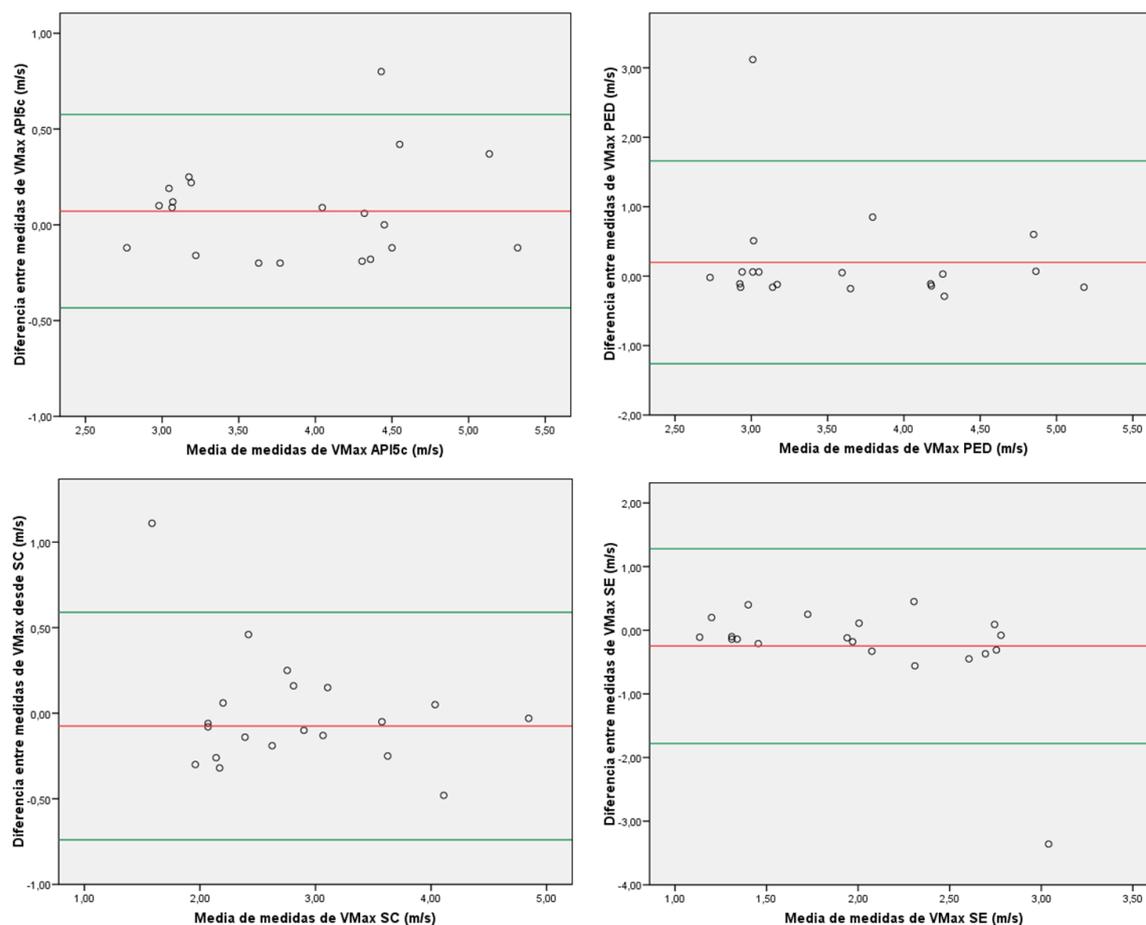


Figura 33. Gráficos de Bland Almant en los que se refleja la reproducibilidad de la estimación de la velocidad transvalvular aórtica máxima desde los planos apical de 5 cámaras y los planos no apicales. API5c: plano apical de 5 cámaras, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

6.4. ESTIMACIONES VMAX, GM, AVA Y AVA INDEX POR PLANOS

Se apreció una correlación significativa y fuerte entre la VMax, el GM y el AVA obtenidos en el plano API5c y las estimaciones de estos parámetros desde el plano PED y SC. Sin embargo, la correlación entre los planos API5c y SE fue débil tanto para la VMax ($r=0,27$) como el GM ($r=0,34$) y solo moderada para el AVA ($r=0,45$) (figura 34).

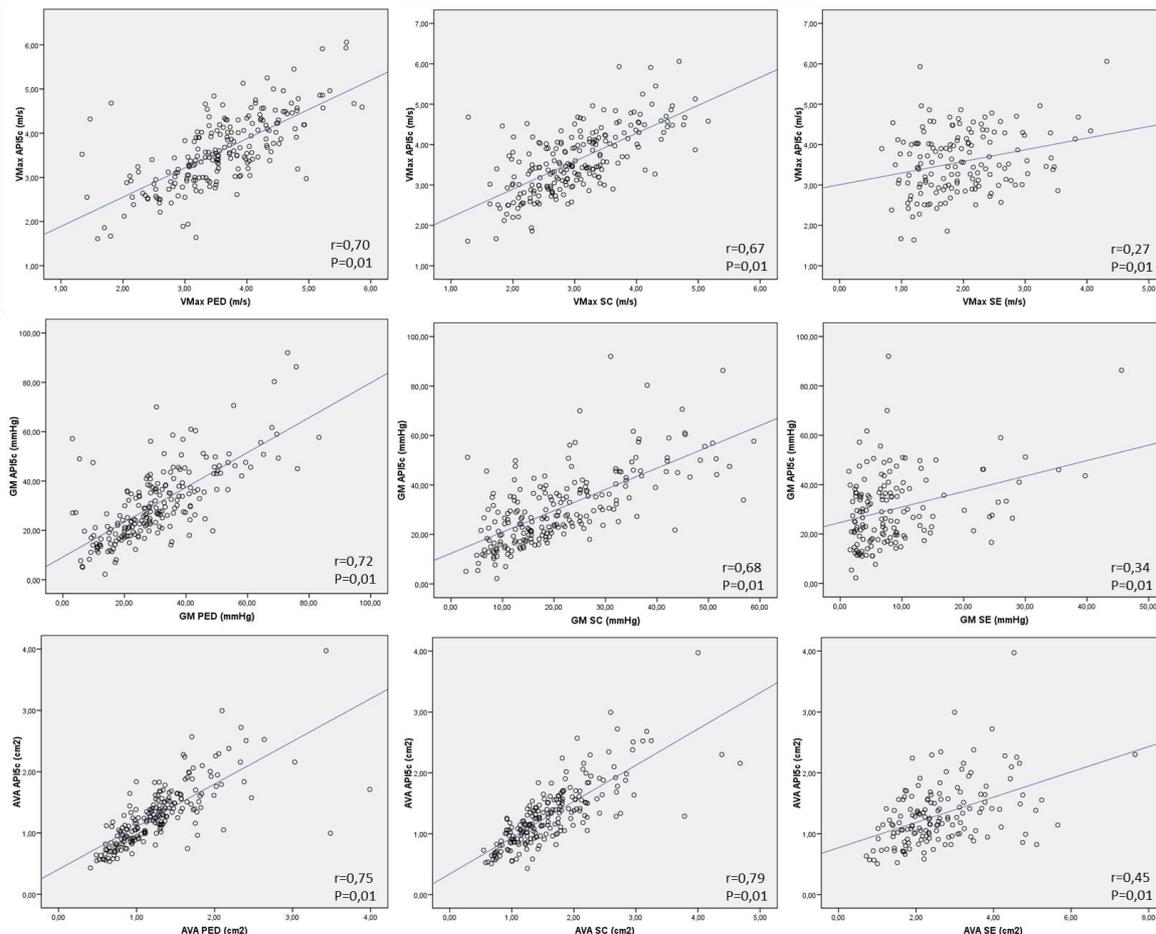


Figura 34. Correlación entre los parámetros de evaluación de la estenosis aórtica obtenidos en el plano apical de 5 cámaras y las estimaciones desde diferentes planos no apicales. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, GM gradiente transvalvular aórtico medio, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

No se observaron diferencias significativas en la VMax, el GM, el AVA y el AVA index obtenidos desde API5c y PED. Por el contrario, ambos planos mostraron una mayor VMax y GM al igual que una menor AVA y AVA index en comparación con el SC y el SE ($p < 0,0001$). Estas diferencias también se apreciaron entre el plano SC y el SE (tabla 9 y figura 35). En el grupo de pacientes con valoración mediante CWD de la EA disponible desde todos los PNA (98 casos) la VMax y el GM más elevados, así como el AVA y el AVA index de menor dimensión estuvieron presente en los PNA en el 51%, 51%, 54% y 53% de los casos respectivamente. En estos, la mayoría de los mejores valores correspondieron al plano PED (VMax y GM: 80%, AVA y AVA index: 87%) (figura 36).

La ratio $V_{Max-PED}/V_{Max-API5c}>1$ se asoció con la edad y la ratio $V_{Max-SC}/V_{Max-API5c}>1$ con el sexo masculino (tabla 10). No se encontraron variables relacionadas con una $V_{Max-SE}>V_{Max-API5c}$.

Tabla 9. Velocidad transvalvular aórtica máxima, gradiente transvalvular aórtico medio y área valvular aórtica obtenidos desde apical 5 cámaras y planos no apicales. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima *para la comparación API5c vs SC, API5c vs SE, PED vs SC, PED vs SE y SC vs SE.

	API5c (n=269)	PED (n=209)	SC (n=217)	SE (n=152)	p
VMax (m/s)	3,6±0,8	3,6±0,9	3±0,8	1,9±0,7	p<0,0001*
GM (mmHg)	30±14	30±15	21±12	9±8	p<0,0001*
AVA (cm ²)	1,29±0,49	1,27±0,54	1,61±0,67	2,59±1,11	p<0,0001*
AVA index (cm ² /m ²)	0,73±0,28	0,71±0,29	0,91±0,37	1,47±0,61	p<0,0001*

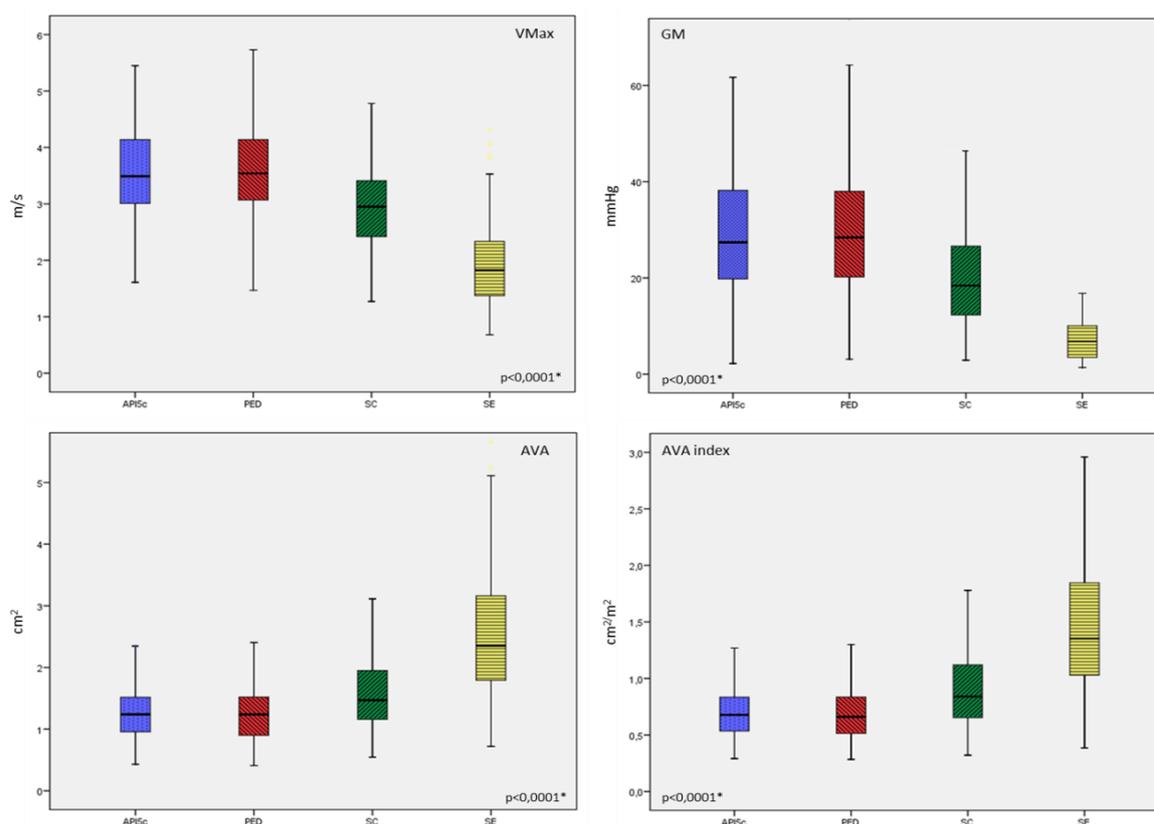


Figura 35. Distribución de las medidas de velocidad máxima transvalvular aórtica, gradiente transvalvular aórtico medio, área valvular aórtica y área valvular aórtica indexada de acuerdo a los planos de exploración. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima. *para la comparación API5c vs SC, API5c vs SE, PED vs SC, PED vs SE y SC vs SE.

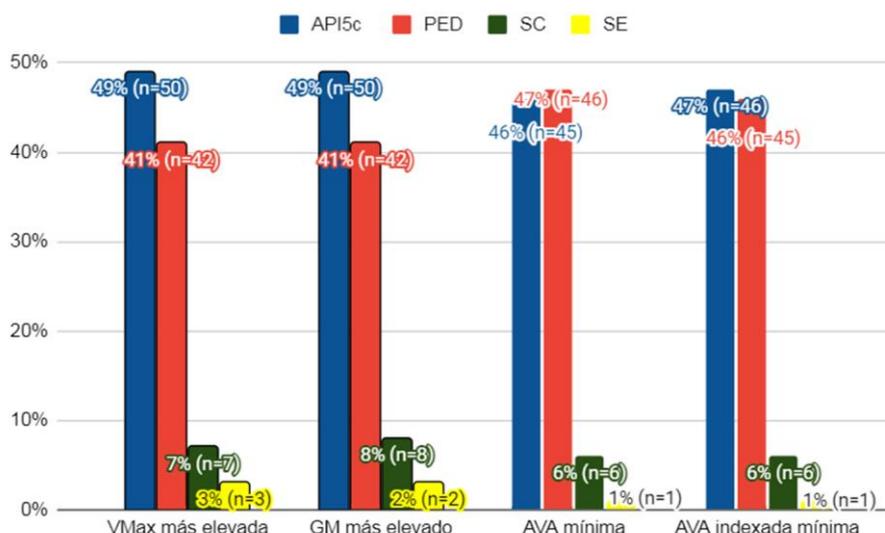


Figura 36. Distribución de los valores más elevados de velocidad transvalvular aórtica máxima y gradiente transvalvular aórtico medio y valores más reducidos de área valvular aortica y área valvular aórtica indexada en los pacientes en los que todos los planos de exploración fueron factibles (n=98). API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, GM: gradiente sistólico transvalvular aórtico medio, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

Tabla 10. Análisis univariado y multivariado de factores relacionados con una velocidad transvalvular aórtica máxima en planos no apicales superior a la velocidad transvalvular aórtica máxima en el plano apical de 5 cámaras. API5c: plano apical de 5 cámaras, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima. a. Se incluyeron en el análisis, la edad, el sexo, el IMC, el tipo de válvula aórtica (trivalva vs bicúspide) y el ángulo ventrículo izquierdo-aorta ascendente, b. Se incluyó en el modelo el ángulo ventrículo izquierdo-aorta ascendente por su relación con una VMax-PED>VMax-API5c en un estudio previo (45).

VMax PED>VMax API5c	Análisis univariado ^a			Análisis multivariado ^b		
	OR	IC 95%	p	OR	IC	p
Edad	1,031	1-1,06	0,048	1,033	1-1,07	0,045
VMax SC>VMax API5c	OR	IC 95%	p	OR	IC	p
Sexo varón	5,5	1,8-16,3	0,002	5,33	1,79-15,91	0,003

6.5. GRADACIÓN INICIAL DE LA EA

En los pacientes con al menos un PNA factible (n=263) la EA fue categorizada inicialmente desde API5c como leve o moderada en 178 (68%), 206 (78%), 189 (72%) y 170 (65%) casos según criterios de VMax, GM, AVA y AVA index respectivamente. La clasificación desde PNA, que fue llevada a cabo seleccionando el valor *Doppler óptimo* (es decir, el más elevado) entre los PNA disponibles en cada paciente (*tabla 11*), mostró un acuerdo con la gradación en API5c moderado (índices kappa: 0,41 para VMax, 0,48 para GM, 0,53 para AVA y 0,58 para AVA index).

Tabla 11. Clasificación inicial de las estenosis aórticas de acuerdo al plano apical 5 cámaras y el valor Doppler óptimo de los planos no apicales disponibles en cada paciente (n=263). API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, GM: gradiente sistólico transvalvular medio aórtico, PNA: planos no apicales, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

		Gradación inicial de la EA (n=263)		
		EA ligera	EA moderada	EA grave
API5c	VMax	62 (24%)	116 (44%)	85 (32%)
	GM	67 (25%)	139 (53%)	57 (22%)
	AVA	73 (28%)	116 (44%)	74 (28%)
	AVA index	63 (24%)	107 (41%)	93 (35%)
PNA	VMax	69 (26%)	120 (46%)	74 (28%)
	GM	74 (28%)	139 (53%)	50 (19%)
	AVA	74 (28%)	104 (40%)	85 (32%)
	AVA index	69 (26%)	96 (37%)	98 (37%)

6.6. RECLASIFICACIONES AL ALZA DE LA ESTENOSIS AÓRTICA DESDE PLANOS NO APICALES

La adicción de la valoración de la EA desde los PNA al plano API5c reclasificó al alza 42/178 (24%), 34/206 (17%), 46/189 (24%) y 37/170 (22%) casos de acuerdo a los criterios de VMax, GM, AVA y AVA index respectivamente ($p < 0,0001$ para todas las reclasificaciones) (*tabla 12*). La mayoría de estos pacientes ascendieron un grado; solo entre el 2% y el 6% experimentaron un incremento de dos grados (*figura 37; flechas azules*). Obviar los PNA hubiese supuesto infradiagnosticar entre el 12% y el 17% de las EA moderadas y entre el 19 y el 28% de las EA graves dependiendo del parámetro de clasificación seleccionado.

Un total de 144/263 pacientes no cumplían ningún criterio de EA grave tras la evaluación inicial desde API5c. 49/144 pasaron a un grado superior de estenosis, por al menos un criterio, desde PNA; es decir, tasa de “reclasificación global al alza” para el conjunto de los PNA fue del 34%.

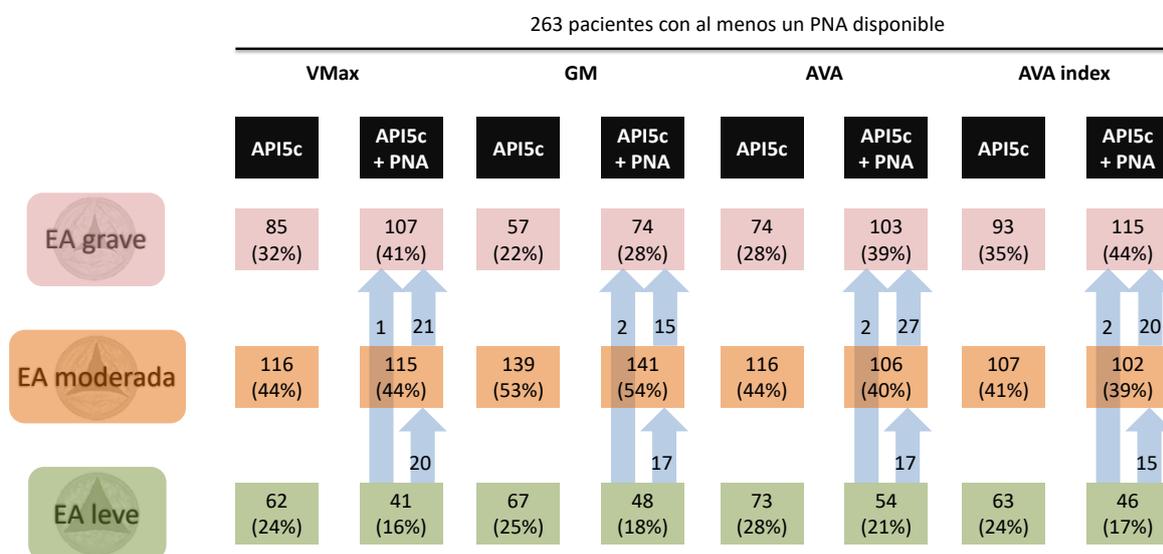


Figura 37. Clasificación inicial de las estenosis aórticas desde el plano apical de 5 cámaras y clasificación final tras la adicción de la evaluación desde los planos no apicales (n=263). Las flechas azules representan el movimiento de pacientes entre categorías. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, EA: estenosis aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PNA: planos no apicales, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

En el subanálisis de cada PNA individualizado, el PED mostró el mejor rendimiento con una tasa de reclasificación global al alza del 41%. Las cifras del plano SC fueron modestas; su tasa de reclasificación global al alza fue del 10%. Solo 1/85 casos fue reclasificado al alza desde el plano SE.

Tabla 12. Reclasificación del grado de estenosis aórtica tras la evaluación desde planos no apicales (n=263). Las celdas en verde muestran las estenosis aórticas categorizadas como leves, las naranjas como moderadas y las rojas como graves tras la valoración conjunta desde el plano apical de 5 cámaras y los planos no apicales. Las celdas enmarcadas en negro indican los pacientes reclasificados al alza desde los planos no apicales. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, EA: estenosis aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PNA: planos no apicales, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

		API5c			p	
		EA leve	EA moderada	EA grave		
PNA	VMax	EA leve	41 (66%)	25 (22%)	3 (4%)	<0,0001
		EA moderada	20 (32%)	70 (60%)	30 (35%)	
		EA grave	1 (2%)	21 (18%)	52 (61%)	
	GM	EA leve	48 (72%)	25 (18%)	1 (2%)	<0,0001
		EA moderada	17 (25%)	99 (71%)	23 (40%)	
		EA grave	2 (3%)	15 (11%)	33 (58%)	
	AVA	EA leve	54 (74%)	17 (15%)	3 (4%)	<0,0001
		EA moderada	17 (23%)	72 (62%)	15 (20%)	
		EA grave	2 (3%)	27 (23%)	56 (76%)	
	AVA index	EA leve	46 (73%)	18 (17%)	5 (5%)	<0,0001
		EA moderada	15 (24%)	69 (65%)	12 (13%)	
		EA grave	2 (3%)	20 (19%)	76 (82%)	

Tabla 13. Reclasificación del grado de estenosis aórtica tras la valoración desde cada uno de los planos no apicales (paraesternal derecho; n=209, subcostal; n=217, supraesternal; n=152). Las celdas en azul indican los pacientes reclasificados al alza. AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, EA: estenosis aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PED: plano paraesternal derecho, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

		API5c			
		EA leve	EA moderada	EA grave	p
PED	EA leve	30 (60%)	11 (12%)	2 (3%)	<0,0001
	EA moderada	19 (38%)	59 (66%)	22 (32%)	
	EA grave	1 (2%)	20 (22%)	45 (65%)	
SC	VMax	EA leve	EA moderada	EA grave	<0,0001
	EA leve	51 (96%)	52 (57%)	13 (18%)	
	EA moderada	2 (4%)	36 (39%)	35 (49%)	
SE	EA grave	0 (0%)	4 (4%)	24 (33%)	0,32
	EA leve	35 (97%)	60 (91%)	44 (88%)	
	EA moderada	1 (3%)	6 (9%)	4 (8%)	
PED	EA grave	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	<0,0001
	EA leve	35 (66%)	10 (9%)	3 (6%)	
	EA moderada	16 (30%)	84 (79%)	17 (35%)	
SC	GM	EA grave	EA moderada	EA grave	<0,0001
	EA leve	55 (98%)	58 (52%)	7 (14%)	
	EA moderada	1 (2%)	52 (46%)	25 (51%)	
SE	EA grave	0 (0%)	2 (2%)	17 (35%)	0,013
	EA leve	39 (97,5%)	73 (91%)	24 (75%)	
	EA moderada	1 (2,5%)	7 (9%)	7 (22%)	
PED	EA grave	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	<0,0001
	EA leve	40 (68%)	10 (11%)	3 (5%)	
	EA moderada	17 (29%)	58 (65%)	8 (13%)	
SC	AVA	EA grave	EA moderada	EA grave	<0,0001
	EA leve	61 (97%)	41 (44%)	5 (8%)	
	EA moderada	2 (3%)	43 (46%)	30 (50%)	
SE	EA grave	0 (0%)	10 (11%)	25 (42%)	<0,0001
	EA leve	44 (100%)	57 (88%)	32 (74%)	
	EA moderada	0 (0%)	8 (12%)	7 (16%)	
PED	EA grave	0 (0%)	0 (0%)	4 (9%)	<0,0001
	EA leve	31 (65%)	12 (14%)	4 (5%)	
	EA moderada	15 (31%)	53 (63%)	9 (12%)	
SC	AVA index	EA grave	EA moderada	EA grave	<0,0001
	EA leve	51 (96%)	43 (49%)	10 (13%)	
	EA moderada	2 (4%)	42 (48%)	29 (38%)	
SE	EA grave	0 (0%)	2 (2%)	37 (49%)	<0,0001
	EA leve	37 (100%)	54 (86%)	40 (77%)	
	EA moderada	0 (0%)	9 (14%)	6 (11,5%)	
SE	EA grave	0 (0%)	0 (0%)	6 (11,5%)	<0,0001

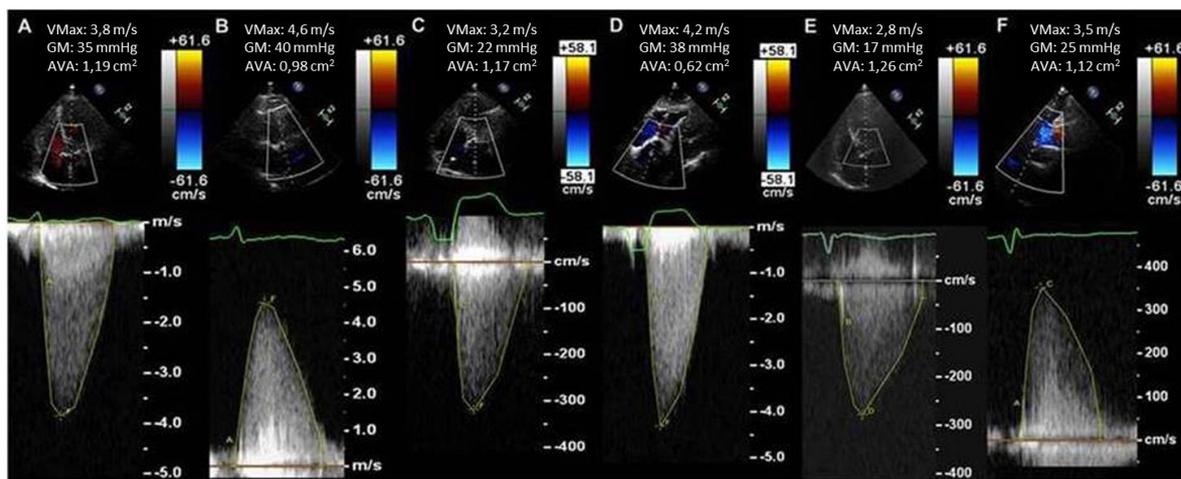


Figura 38. Ejemplos de reclasificaciones desde los planos no apicales. A-B. Estenosis aórtica moderada en el plano apical 5 cámaras (A). La valvulopatía alcanza la severidad por todos los criterios en el plano paraesternal derecho (B). C-D. Estenosis aórtica moderada en plano apical 5 cámaras (C). En el plano SC la valvulopatía cumple criterios de gravedad de acuerdo al área y velocidad máxima (D). E-F. Estenosis aórtica con discrepancia en la clasificación de acuerdo a criterios de velocidad máxima/gradiente medio (leve) y el área (moderada) en el plano apical 5 cámaras (E). La clasificación es consistente en todos los criterios en el plano supraesternal (estenosis moderada) (F).

El 45% de los pacientes (119/263) presentó al menos un criterio de gravedad tras el estudio desde API5c. Este porcentaje se elevó al 56% (146/263) con la evaluación a través de los PNA ($p < 0,0001$). El diagnóstico de EA grave de bajo gradiente se estableció en 22/263 (8%) pacientes en el análisis desde API5c, de los cuales el 17 (77%) presentaron un flujo normal ($\text{VolSis} \geq 35 \text{ ml/m}^2$). Con la información obtenida de los PNA, 5/22 (23%; 3 de flujo normal y 2 de bajo flujo) fueron reconvertidos en EA grave de alto gradiente ($p < 0,0001$). En 13/263 (5%) casos la EA fue categorizada como crítica de acuerdo a la valoración en el plano API5c. Los PNA consiguieron aumentar esta cifra a 21 con lo que el incremento relativo en este subgrupo fue del 62% ($p < 0,0001$) (tabla 14). Teniendo en cuenta el criterio conjunto de gradiente y AVA no tener en consideración los PNA hubiese supuesto infradiagnosticar el 43% de las EA graves de bajo gradiente ($\text{AVA} \geq 1 \text{ cm}^2$ en API5c), 29% de las EA graves de alto gradiente (22% clasificadas como no graves desde API5c) y el 48% de las EA críticas (10% categorizadas moderadas desde API5c) (figura 39). El análisis de cada PNA reveló nuevamente que el plano PED era de mayor utilidad que el SC con tasas de reclasificación de EA no grave a EA grave del 22% vs 5%, de EA grave de bajo gradiente a EA grave de alto gradiente del 31% vs 6% y de EA no crítica a EA crítica del 4% vs 0%. Ningún paciente fue graduado al alza por el plano SE (tabla 15).

Tabla 14. Reclasificación de la estenosis aórtica de acuerdo a criterios de gravedad desde los planos no apicales (n=263). Las celdas en verde muestran las estenosis aórticas categorizadas como no graves, las rojas como graves (se ha empleado rojo claro y rojo intenso para diferenciar las estenosis graves de bajo gradiente y graves de alto gradiente en el centro de la tabla) y las granate como críticas tras la valoración conjunta desde el plano apical de 5 cámaras y planos no apicales. Las celdas enmarcadas en negro indican los pacientes reclasificados al alza desde planos no apicales. API5c: plano apical 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, EA: estenosis aórtica, ↑G: alto gradiente, ↓G: bajo gradiente, PNA: planos no apicales.

		API5c			
		Gravedad EA (≥1 criterio)			
		EA no grave		EA grave	p
EA no grave	EA no grave	117 (81%)		25 (21%)	<0,0001
	EA grave	27 (19%)		94 (79%)	
		Gravedad EA según criterio conjunto AVA - gradientes			
		EA no grave	EA graves ↓ G	EA graves ↑ G	p
PNA	EA no grave	160 (85%)	4 (18%)	14 (27%)	<0,0001
	EA graves ↓ G	13 (7%)	13 (59%)	7 (13%)	
	EA graves ↑ G	16 (8%)	5 (23%)	31 (60%)	
		Gravedad EA según criterio conjunto AVA - gradientes y definición de EA crítica			
		EA no grave	EA grave	EA crítica	p
EA no grave	EA no grave	160 (85%)	18 (29%)	0	<0,0001
	EA grave	27 (14%)	37 (61%)	7 (54%)	
	EA crítica	2 (1%)	6 (10%)	6 (46%)	

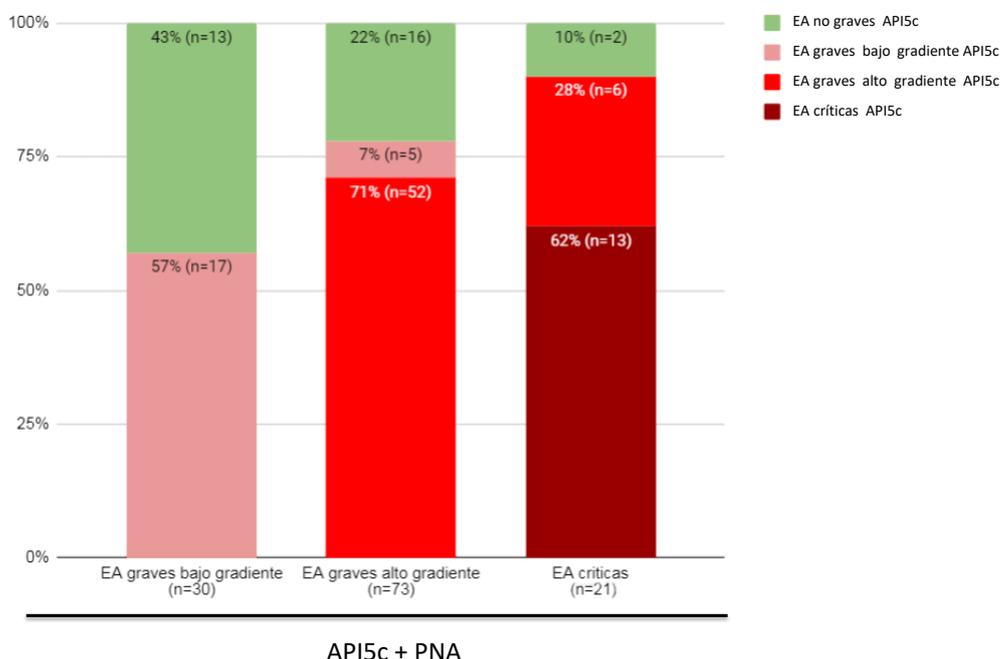


Figura 39. Diagnóstico final de las estenosis aórticas graves de acuerdo a criterio de área valvular y gradiente tras la evaluación conjunta desde el plano apical de 5 cámaras y los planos no apicales. API5c: plano apical 5 cámaras, EA: estenosis aórtica, PNA: planos no apicales. *de las 13 estenosis aórticas reclasificadas a graves de bajo gradiente por PNA solo 1 era de bajo flujo; de las 17 estenosis aórtica de bajo gradiente en API5c 3 eran de bajo flujo.

Tabla 15. Reclasificación de la estenosis aórtica de acuerdo a criterios de gravedad desde los planos no apicales (paraesternal derecho; n=209, subcostal; n=217, supraesternal; n=152). Las celdas en azul indican los pacientes reclasificados al alza. API5c: plano apical 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, EA: estenosis aórtica, ↑G: alto gradiente, ↓G: bajo gradiente, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal.

		Gravedad EA (≥1 criterio)			
		EA no grave	EA grave		p
PED	EA grave	88 (78%)	18 (19%)		<0,0001
	EA no grave	25 (22%)	78 (81%)		
		EA no grave	EA grave		
SC	EA grave	112 (95%)	52 (53%)		<0,0001
	EA no grave	6 (5%)	47 (47%)		
		EA no grave	EA grave		
SE	EA no grave	85 (100%)	60 (90%)		0,003
	EA grave	0 (0%)	7 (10%)		

		Gravedad EA según criterio conjunto AVA - gradientes			
		EA no grave	EA grave ↓ G	EA grave ↑ G	p
PED	EA grave	125 (85%)	2 (13%)	9 (20%)	<0,0001
	EA grave ↓ G	12 (8%)	9 (56%)	6 (13%)	
	EA grave ↑ G	11 (7%)	5 (31%)	30 (67%)	
		EA no grave	EA grave ↓ G	EA grave ↑ G	
SC	EA no grave	147 (94%)	9 (56%)	26 (59%)	<0,0001
	EA grave ↓ G	5 (3%)	6 (38%)	6 (14%)	
	EA grave ↑ G	5 (3%)	1 (6%)	12 (27%)	
		EA no grave	EA grave ↓ G	EA grave ↑ G	
SE	EA no grave	112 (100%)	11 (100%)	28 (88%)	0,004
	EA grave ↓ G	0 (0%)	0 (0%)	3 (9%)	
	EA grave ↑ G	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	

		Gravedad EA según criterio conjunto AVA - gradientes y definición de EA crítica			
		EA no grave	EA grave no crítica	EA crítica	p
PED	EA no grave	125 (85%)	11 (23%)	0 (0%)	<0,0001
	EA grave no crítica	21 (14%)	31 (65%)	8 (62%)	
	EA crítica	2 (1%)	6 (12%)	5 (38%)	
		EA no grave	EA grave no crítica	EA crítica	
SC	EA no grave	147 (94%)	31 (65%)	4 (33%)	<0,0001
	EA grave no crítica	10 (6%)	17 (35%)	6 (50%)	
	EA crítica	0 (0%)	0 (0%)	2 (17%)	
		EA no grave	EA grave no crítica	EA crítica	
SE	EA no grave	107 (100%)	34 (94%)	5 (71%)	0,001
	EA grave no crítica	0 (0%)	2 (6%)	1 (14%)	
	EA crítica	0 (0%)	0 (0%)	1 (14%)	

6.7. SEGUIMIENTO

Un total de 226/263 (85,9%) pacientes alcanzaron los 4 años de seguimiento, 36/263 (13,7%) 3 años de seguimiento y solo 1/263 <3 años de seguimiento (0,4%; 30 meses). Los pacientes fueron divididos en 4 grupos:

1. Grupo I: pacientes sin ningún criterio de EA grave en plano API5c y PNA (n=117)
2. Grupo II: pacientes con al menos un criterio de EA grave en PNA pero sin ningún criterio en API5c (n=27)
3. Grupo III: pacientes con al menos un criterio de EA grave en API5c pero sin ningún criterio en PNA (n=25)
4. Grupo IV: pacientes con al menos un criterio EA grave tanto en API5c como en PNA (n=94)

En el grupo 2, que representa las reclasificaciones al alza desde PNA, 11 de los pacientes presentaba alguna indicación potencial de intervencionismo aórtico en el momento en el que se realizó el ecocardiograma; 6 de ellos (22%) por presencia de síntomas atribuibles a EA grave (*figura 40*).

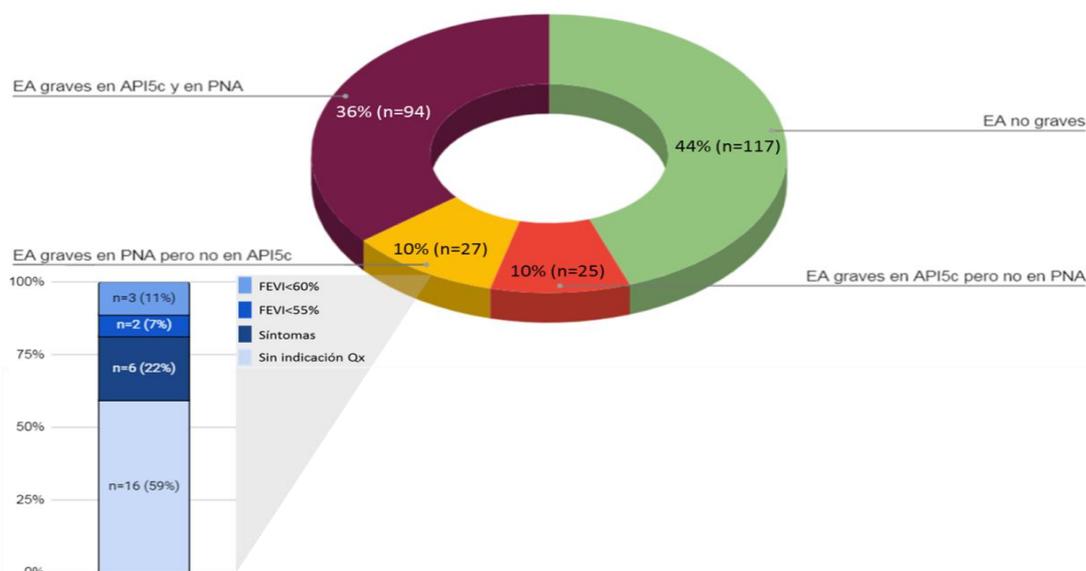


Figura 40. Distribución por gravedad de los pacientes con estenosis aórtica según la evaluación desde el plano apical de 5 cámaras y los planos no apicales; el gráfico de barras superpuestas del cuadrante inferior izquierdo representa la potencial indicación de intervencionismo valvular en el grupo de pacientes con estenosis aórtica grave en planos no apicales. API5c: plano apical de 5 cámaras, EA: estenosis aórtica, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PNA: planos no apicales.

Se registraron un total de 205 eventos a los 4 años de seguimiento, incluidas 91 intervenciones sobre la VA (63 SVA, 25 TAVI, 3 valvuloplastias), 61 hospitalizaciones CV y 53 muertes (*figura 41*).

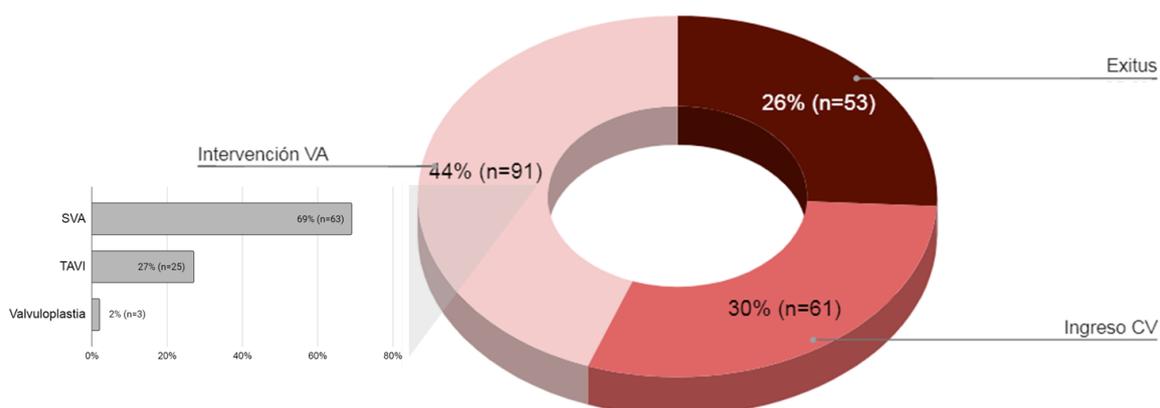


Figura 41. Eventos durante el seguimiento de la población a 4 años; el gráfico de barras del cuadrante inferior izquierdo representa la distribución de los tipos de intervención valvular aórtica. CV: cardiovascular, VA: válvula aórtica, SVA: sustitución valvular aórtica quirúrgica, TAVI: implante de prótesis valvular aórtica percutánea.

La *figura 42-A* muestra las curvas de supervivencia libre de eventos de acuerdo a los grupos de gravedad de la EA. La tasa del evento combinado fue del 41% en los pacientes de grupo I, 67% en los del grupo II, 68% en los del grupo III y del 80% en el grupo IV ($p < 0,0001$). Estas diferencias fueron debidas fundamentalmente a un mayor porcentaje de intervencionismo VA en los grupos con EA grave (*figura 42-B*). No se observaron diferencias entre los grupos en ingresos cardiovasculares (*figura 42-C*) ni en mortalidad (*figura 42-D*).

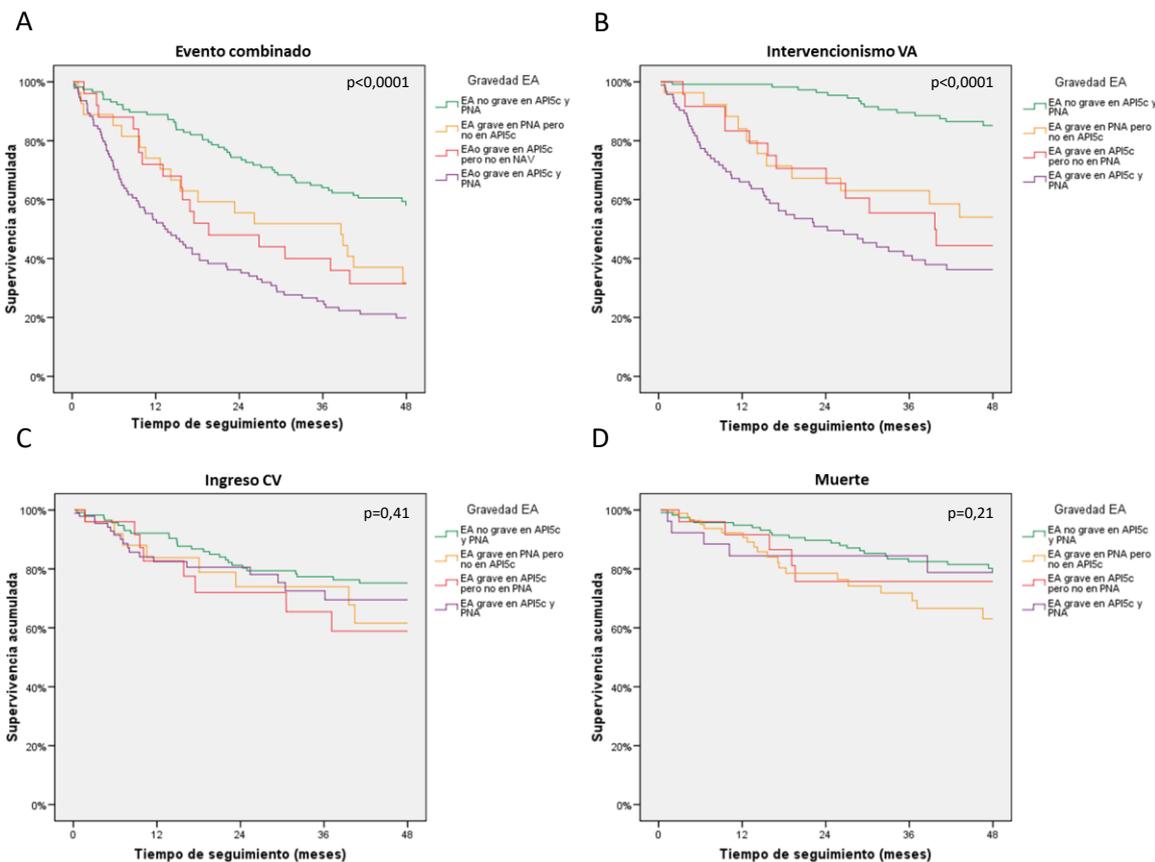


Figura 42. Curvas de supervivencia por grupos de gravedad de acuerdo a la gradación de la estenosis aórtica en grave por al menos un criterio o no grave desde el plano apical 5 cámaras y los planos no apicales. API5c: plano apical 5 cámaras, CV: cardiovascular, EA: estenosis aórtica, PNA: planos no apicales, VA: válvula aórtica.

Tabla 16. Tasas del evento combinado de seguimiento y de sus componentes en los grupos de gravedad de acuerdo a la gradación de la estenosis aórtica desde el plano apical de 5 cámaras y los planos no apicales. CV: cardiovascular, VA: válvula aórtica.

Evento	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	p
Combinado	41%	67%	68%	80%	<0,0001
Intervencionismo VA	13%	41%	48%	56%	<0,0001
Ingreso CV	23%	30%	32%	19%	0,46
Exitus	20%	19%	20%	21%	0,99

En el análisis univariado, la clasificación de la EA como grave (vs no grave) en los planos API5c, PNA o ambos fue predictor del evento combinado en el seguimiento. Sin embargo en el análisis multivariado solo la categoría de EA grave desde API5c y PNA se mantuvo como predictor independiente (tabla 17).

Tabla 17. Análisis univariado y multivariado de factores asociados con el evento combinado de seguimiento (ingreso por causa cardiovascular, intervencionismo valvular aórtico y muerte). API5c: plano apical de 5 cámaras, EA: estenosis aórtica, Ln Índice E/e': logaritmo neperiano del índice E/e', Ln Masa VI index: logaritmo neperiano de la masa del ventrículo izquierdo indexada por la superficie corporal, Ln Volumen AI index: logaritmo neperiano del volumen indexado de la aurícula izquierda por la superficie corporal, PNA: planos no apicales, VA: válvula aórtica, VolSis index: volumen sistólico del ventrículo izquierdo indexado por la superficie corporal. a. Se incluyó en el modelo, además de las variables con $p < 0,10$ en el análisis univariado, el sexo, la edad, los factores de riesgo cardiovascular, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la morfología valvular

	Análisis univariado			Análisis multivariado ^a		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad	1,015	0,997-1,033	0,096	-	-	-
Síntomas	3,15	2,28-4,34	<0,0001	2,25	1,46-3,48	<0,0001
Ln Masa VI index	2,35	1,36-4,06	0,002	-	-	-
VolSis index	0,99	0,98-1	0,068	-	-	-
Ln Volumen AI index	1,79	1,25-2,55	0,01	-	-	-
Ln Índice E/e'	1,53	1,03-2,26	0,035	-	-	-
Calcificación VA extensa	1,96	1,42-2,70	<0,0001	-	-	-
EA grave en API5c vs EA no grave	2,2	1,26-3,83	0,005			
EA grave en PNA vs EA no grave	1,99	1,16-3,43	0,013			
EA grave en API5c y PNA vs EA no grave	3,32	2,30-4,78	<0,0001	3,03	1,88-4,90	<0,0001

De los pacientes con EA grave de acuerdo al plano API5c, PNA o ambos (n=146), 38 presentaban bajo gradiente (13 en el grupo II, 4 en el grupo III y 21 en el grupo IV; 34/38 (89%) eran de flujo normal). El incremento en este grupo respecto a clasificación inicial (n=30) se debe a la inclusión de 8 nuevos casos que cumplían criterios de EA grave de bajo gradiente de acuerdo al AVA index. El porcentaje de eventos en esta categoría fue del 58%; superior al de los pacientes con EA no grave (41%) aunque inferior al de aquellos con EA grave de alto gradiente que alcanzó el 81% ($p < 0,0001$) (figura 43-A). La probabilidad de presentar eventos a 4 años en pacientes con criterios de EA grave de bajo gradiente tanto en el plano API5c como en PNA casi triplico la de los pacientes con EA no grave (grupo I) (HR 2,8; IC 95% 1,5-5,2, $p = 0,001$). No se encontraron diferencias en el pronóstico de los pacientes con EA grave de bajo gradiente por PNA o plano API5c respecto al de los pacientes con EA no graves (figura 43-B).

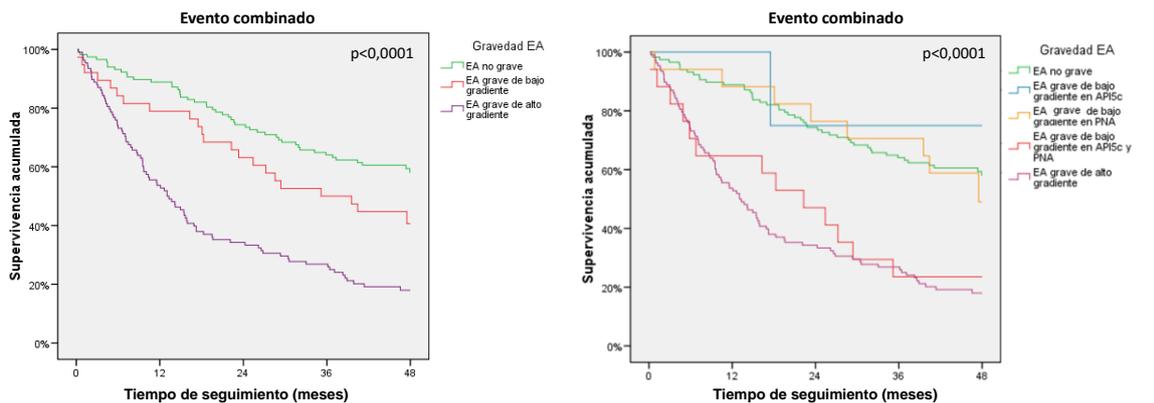


Figura 43. Curvas de supervivencia por grupos de gravedad de acuerdo a gradación de la estenosis aórtica desde el plano apical 5 cámaras y planos no apicales teniendo en cuenta criterios de área valvular y gradiente. A. Clasificación de los pacientes siguiendo la valoración conjunta desde el plano apical de 5 cámaras y planos no apicales, B. El grupo de pacientes con estenosis aórtica de bajo gradiente se ha dividido en tres en función de que el diagnóstico se realizara desde el plano apical de 5 cámaras, desde planos no apicales o desde ambos. API5c: plano apical 5 cámaras, EA: estenosis aórtica, PNA: planos no apicales.

Las EA críticas (n=21, grupo II: 8, grupo III: 7, grupo IV: 6) mostraron la evolución más adversa. Solo el 10% sobrevivió libre de ingreso CV o intervencionismo VA al final del seguimiento (Figura 44-A). Los pacientes con criterios de EA crítica únicamente en API5c tuvieron un comportamiento similar a los pacientes con EA graves (HR: 1,081; IC 95% 0,44-2,7, p=0,87), sin embargo aquellos con EA crítica en PNA y en la valoración desde API5c y PNA presentaron un peor pronóstico (HR: 3; IC 95% 1,4-6,2, p=0,003 y HR: 2,7; IC 95% 1,2-6,3, p=0,018) (figura 44-B).

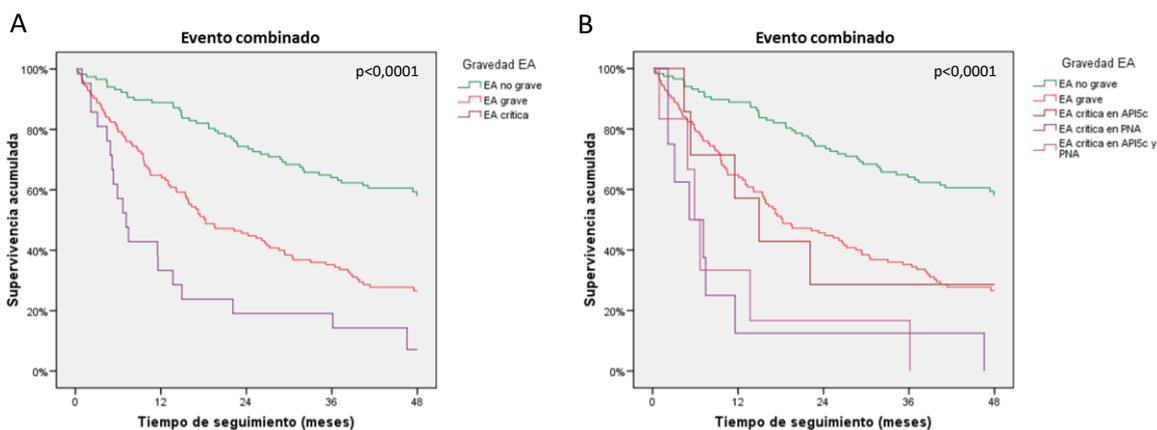


Figura 44. Curvas de supervivencia por grupos de gravedad de acuerdo a gradación de la estenosis aórtica desde el plano apical 5 cámaras y planos no apicales teniendo en cuenta criterios de área valvular, gradiente y la definición de estenosis aórtica crítica. A. Clasificación de los pacientes siguiendo la valoración conjunta desde el plano apical de 5 cámaras y planos no apicales, B. El grupo de pacientes con estenosis aórtica crítica se ha dividido en tres en función de que el diagnóstico se realizara desde el plano apical de 5 cámaras, desde planos no apicales o desde ambos. API5c: plano apical 5 cámaras, EA: estenosis aórtica, PNA: planos no apicales.

7

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El plano API5c es el más empleado en el estudio Doppler de la EA por su elevada factibilidad y precisión diagnóstica. Sin embargo, los ecocardiografistas deben tener en cuenta la existencia de otros planos de exploración; no PNA. Éstos, menos conocidos y estudiados, pueden representar una alternativa en los casos en los que no se consiga un API5c adecuado. La información sobre el valor de su adicción sistemática a la evaluación de la EA es limitada. Nuestro estudio ha demostrado que la valoración conjunta desde API5 y PNA de la EA es posible en la mayoría de los pacientes y que esta aproximación permite la reclasificación al alza de un importante número de casos, presentando la gradación multiplano trascendencia pronóstica.

En el año de reclutamiento se superó el tamaño muestral estimado; 269 pacientes sobre un objetivo inicial de 218. La población del estudio es un reflejo de los pacientes con EA del día a día; predominio de sexo masculino, edad avanzada (media de 76 años) y alta carga de factores de riesgo cardiovascular clásicos. La representación de las mujeres en la serie fue notable (44%) y las principales divergencias encontradas con los varones en las variables clínicas (menor SpC y prevalencia de ECV establecida) y ecocardiográficas (mayor tasa de HVI concéntrica; mayor índice E/e' en relación con dicho patrón de remodelado) son las esperadas entre sexos (210,211). No se apreciaron diferencias significativas en aspectos con influencia conocida en la gradación de la EA, entre ellos el VolSis o el porcentaje de casos con AoAs<30 mm (51% en mujeres vs 49% en hombres, $p=0,11$). Respecto a las cuatro principales publicaciones previas sobre la valoración multiplano de la EA, las características basales de nuestros pacientes están en consonancia con las contemporáneas (42,43,45). Difiere la edad media de nuestra población de la del trabajo de Williams y cols (40), en el que ésta fue marcadamente inferior (63 años; rango 20-82 años). Este estudio es el más pequeño (52 pacientes) y

antiguo de los cuatro anteriores; probablemente el desarrollo tecnológico de la ecocardiografía en el momento en el que fue realizado (1.982-1.983; p.ej. transductores sin segundo armónico) justificase la selección de sujetos jóvenes para conseguir de este modo exámenes de suficiente calidad. La evolución de los equipos de US ha permitido expandir el uso de la ETT a pacientes más complejos. De hecho durante la fase de inclusión de nuestra investigación no se desestimó a ningún candidato por presentar una ETT de inadecuada calidad para una evaluación aceptable de la VA. Otro aspecto a destacar es la llamativa baja representación en nuestra serie de casos con VAB; constituyeron sólo el 5% cuando en trabajos como el de Thaden y cols alcanzaron $\approx \frac{1}{4}$ de los participantes (45). Un artículo reciente (212) sobre la precisión del ETT para el diagnóstico de VAB, en un grupo de 745 pacientes recogidos de 33 laboratorios de ecocardiografía americanos con VAB confirmada por un panel de revisores expertos, los errores diagnósticos ascendían al 21% de la muestra. Las principales causas fueron la pobre calidad de imagen (44,9%), la calcificación de las cúspides (28,2%) y la obtención de planos de corte oblicuos (21,1%). La avanzada edad y sobrepeso de los pacientes en nuestro estudio (factores asociados a ventanas acústica subóptimas) sumado a la frecuente presencia de calcificación valvular extensa (51%) pudo ser responsable de un análisis equivocado de la estructura valvular en algunos casos de VAB y de su clasificación como VAT. Por otra parte, no es descabellado pensar que un porcentaje no desdeñable de pacientes con VAB esté en el subgrupo de VA indeterminadas. Este representó el 20% de la población del estudio; la profusa calcificación, evidenciada en el 98% de los casos, y la calidad inadecuada del plano PEC no permitió discernir el tipo de VA.

En la inmensa mayoría de los participantes (98%) se consiguió la valoración con CWD de la VA desde al menos un PNA. La factibilidad del plano PED que obtuvimos (78%) es similar a la reportada en las series más recientes (70-85%) (42,43,45,46) y superior a las experiencias iniciales en el empleo de este plano, en las que los porcentajes de éxito oscilaban entre el 33%-49% (40,47). El empleo de sonda de US de última generación (de menor dimensión), un posicionamiento más adecuado de los pacientes y la alta experiencia de los operadores pueden explicar estas diferencias. En el 81% de los casos se consiguió la interrogación Doppler desde el plano SC, lo cual supone la mejor cifra de

todos los PNA. No hay en la literatura estudios con los que comparar esta tasa pues el papel del plano SC en la valoración de la EA hasta el momento actual apenas ha sido explorado. Solo se logró el estudio con CWD desde el plano SE en el 58% de los pacientes, aunque este porcentaje fue superior al de algún trabajo anterior en las que la factibilidad de la evaluación Doppler desde este plano fue <50% (45). Este hallazgo puede responder a cuestiones técnicas. La orientación del haz de US respecto al flujo aórtico desde el plano SE es difícil dado el reducido tamaño del hueco supraesternal en relación con el ancho del transductor de US y, por otra parte, debido a la pobre ventana acústica a este nivel en individuos de edad avanzada.

Nuestro trabajo es el primero en analizar factores asociados con factibilidad del estudio Doppler de la EA desde PNA. De las variables exploradas, encontramos una relación entre el éxito del plano PED y los participantes más jóvenes (<75 años) (OR: 2,1) (único factor que mantuvo la significación estadística en el análisis multivariado) y una tendencia a mayor factibilidad del plano SC en este grupo. Estos resultados probablemente se justifiquen por la superior calidad de imagen de la ETT en estos pacientes, lo que permite identificar con más claridad la VA en la evaluación 2D y alinear la línea de exploración Doppler con la VA desde ambos planos. El efecto deletéreo de la obesidad sobre la consecución de la interrogación con CWD desde el plano SE traduce, desde nuestra perspectiva, el impacto negativo del incremento del depósito subcutáneo de grasa en el cuello, lo cual genera una ventana adversa a dicho nivel. Sorprende que la factibilidad del plano SE no se relacionara con la edad de los participantes. En el estudio de Williams, con una media de edad reportada de 63 años como se ha indicado anteriormente, el éxito de la exploración desde este plano fue superior al alcanzado en nuestra serie (69% vs 58%). Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que nuestra población es anciana (el porcentaje de casos <65 años fue del 11%) y que es probable que el impacto de la edad dentro de la senectud en la factibilidad del plano SE no sea relevante.

La concordancia interobservador en la valoración de la EA desde los PNA fue elevada. Llama atención la disparidad de los CCI de los planos API5c y SC (0,97 y 0,96 respectivamente) respecto al PED (0,76) y sobre todo respecto al SE (0,61). Si analizamos

en detalle las gráficas de Bland-Altman advertimos que la dispersión de las medias de medidas respecto a sus diferencias no es muy distinta entre los 4 planos, concentrándose en el margen de $\pm 0,5$ m/s. Se puede observar, sin embargo, que tanto el PED y como el SE presentaron una estimación en la que la diferencia entre observadores fue extrema (> 3 m/s); estas, en una muestra limitada a 20 pacientes, ejercen una influencia relevante en el cálculo del CCI y de su IC. Si las eliminamos, los CCI pasaría a 0,96 (IC 95%: 0,90-0,99, $p < 0,0001$) para PED y 0,95 (IC 95%: 0,86-0,98, $p < 0,0001$) para SE, cifras similares a las de los restantes planos que probablemente reflejen la concordancia interobservador “verdadera” de ambos.

Las correlaciones entre la VMax, el GM y el AVA obtenidos desde el plano API5c y los valores de estos parámetros en los planos PED y SC fueron altas. El plano SE, no obstante, mostro una correlación débil con el API5c. En nuestra opinión, estos hallazgos representan la variabilidad de la alineación del haz de US respecto al flujo transvalvular aórtico en cada plano. En el caso del API5c, PED y SC el ángulo de intercepción haz-flujo es “relativamente estable”, con una oscilación moderada entre casos con el mismo grado de EA y una variación en el cálculo de los parámetros Doppler proporcional a ésta. En el plano SE, sin embargo, el ángulo sufre amplias fluctuaciones de paciente a paciente con lo que las desviaciones en los valores Doppler obtenidos son muy pronunciadas.

En términos de gradientes y AVA el plano PED fue el mejor de los PNA. No demostramos, sin embargo, la superioridad de esta vista sobre el plano API5c comunicada por otros investigadores y que implica la consecución una orientación más paralela con el flujo a través del VA desde esta localización en muchos casos de EA (42,43,45). La principal hipótesis para justificar esta discrepancia es el uso en nuestro protocolo de ETT de una sonda mixta 2D-Doppler para la interrogación con CWD, en lugar de una sonda PEDOF empleada en estudios previos. Es bien sabido que, debido a su pequeña dimensión (transductor tipo “lápiz”; *figura 14*), la sonda PEDOF posee una mayor maniobrabilidad que una sonda mixta 2D-Doppler, máxime en localizaciones reducidas como los espacios intercostales. Esta característica permite una mayor angulación y, por tanto, la posibilidad de optimizar la alineación de los US con el flujo

trasvalvular (46). El plano SC tendió a infraestimar la VMax (diferencia media de 0,6 m/s), el GM (diferencia media de 9 mmHg) y sobreestimar tanto el AVA (AVA: diferencia media de 0,32 cm²). Pese a todo, este plano obtuvo mejores valores que el API5c en un porcentaje no despreciable de casos (14% para VMax, 13% para GM y 18% para AVA) lo cual pronosticaba un potencial valor adicional en la reclasificación al alza de las estenosis, como se confirmó posteriormente. Los resultados del plano SE fueron pobres (infraestimación media de VMax y GM de 1,6 m/s y 21 mm respectivamente y sobreestimación de AVA de 1,2 cm²). A pesar de que el haz de US puede atravesar la VA desde el hueco supraesternal, la deformidad valvular y la ectasia aortica, frecuente en los ancianos, suelen generar un flujo con un acentuado ángulo respecto a la línea de interrogación Doppler desde este plano, con el consecuente efecto negativo en el cálculo de su velocidad. El plano SE solo superó al API5c en gradientes y AVA en ≈3% de los casos, vaticinio de escaso valor que tendría en la gradación al alza de las EA .

El análisis de parámetros asociados a una VMax en PNA mayor a la VMax en API5c mostró el efecto de la edad en el plano PED y del sexo masculino en el plano SC. El único trabajo en la literatura que ha abordado esta cuestión es el de Thaden y cols (45). Estos investigadores observaron que los pacientes con un ángulo VI-AoAs <115° presentaban una VMax superior desde PED respecto a API5c (4,5±0,5 m/s vs 4,1±0,8 m/s, p=0,01) y una mayor ratio VMax-PED/VMax-API5c (1,10±0,13 vs 0,98±0,17, p=0,0005) que aquellos con un ángulo mayor. Esta interesante observación ha generado la “teoría del ángulo” como explicación más verosímil al porque se obtienen mayores valores Doppler desde PED en determinados pacientes. Con el envejecimiento la angulación VI-AoAs se hace más aguda; este cambio en la relación entre ambas estructuras cardiacas hace que la alineación óptima entre de la haz de US y el flujo a través de la VA se aleje progresivamente del plano API5c y se acerque al PED (*figura 45*). En el artículo de Thaden y cols, de hecho, el ángulo VI-AoAs en mayores de 75 años (116±8°) fue menor que en los pacientes más jóvenes (<75 años: 120±7°, p=0,004). Este argumento da plausibilidad al hallazgo en nuestro estudio de la edad como factor asociado a la superioridad de PED sobre API5c. Aplicando la “teoría del ángulo” se podría especular que cuanto más obtuso fuese el ángulo VI-AoAs valores Doppler más elevados se obtendría desde los planos SC y SE.

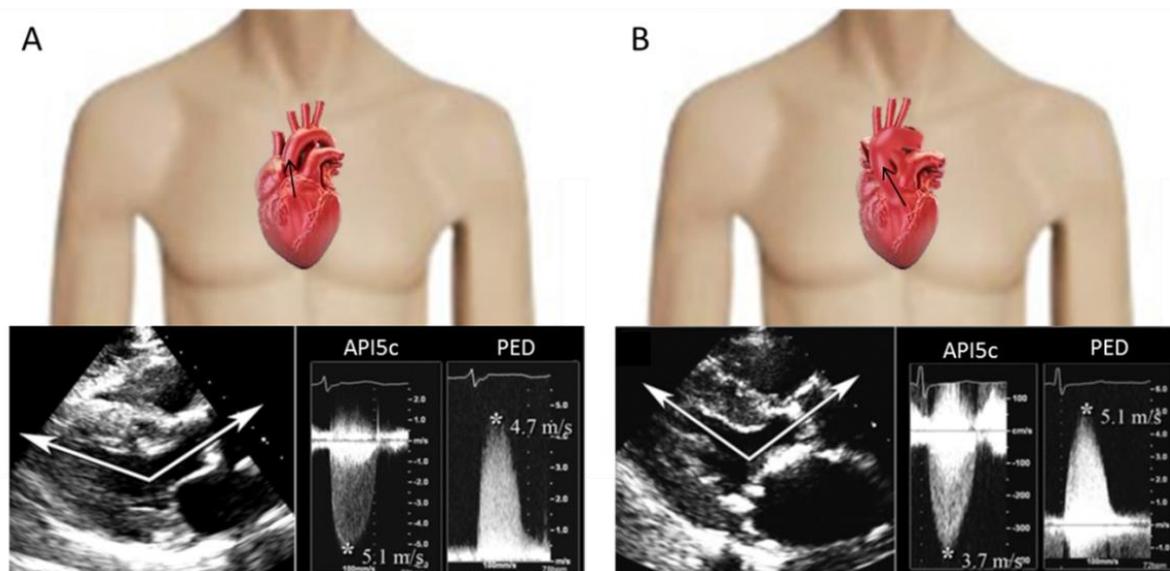


Figura 45. Teoría del ángulo. Adaptado de la referencia (45) Thaden JJ et al. Doppler Imaging in Aortic Stenosis: The Importance of the Nonapical Imaging Windows to Determine Severity in a Contemporary Cohort. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):780–5. En A la velocidad transvalvular aórtica máxima obtenida desde apical 5 cámaras es superior a la obtenida desde paraesternal derecho. En B el ángulo ventrículo izquierdo – aorta ascendente es más agudo que en A, con lo que la alienación del flujo a través de la válvula aórtica es mejor desde paraesternal derecho que desde apical 5 cámaras, lo cual traduce una velocidad máxima superior en el primer plano. PED: plano paraesternal derecho, API5c: plano apical 5 cámaras, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.

En nuestro protocolo medimos el ángulo VI-AoAs empleando la metodología de Thaden y cols (45) y sorprendentemente no observamos correlación entre el mismo y la VMax desde ningún plano ni se pudimos encontrar, en consecuencia, puntos de corte que predijeran una VMax superior al plano API5c en algún PNA. Este inesperado resultado fue motivo de profunda reflexión. Los argumentos sobre los que fundamentamos las diferencias entre nuestros datos y los resultados de Thaden y cols se basan en 2 aspectos: 1) la precisión de la medida del ángulo VI-AoAs y 2) el grado de relación entre éste y la ratio VMax-PED/VMax API5c. La estimación del ángulo VI-AoAs es compleja, dado que el corazón y la aorta son estructuras tridimensionales y el cálculo del ángulo se lleva a cabo en un plano (el PEL), no en un volumen. Esto hace que la medida adolezca de imprecisión; Thaden y cols indican en su artículo que el acuerdo interobservador para estimaciones repetidas de ángulo VI-AoAs fue modesta ($r=0,65$) y se observó un sesgo significativo entre investigadores ($114\pm 6^\circ$ vs $117 \pm 7^\circ$, $p=0,006$). Por otra parte, el ángulo VI-AoAs y la ratio VMax-PED/VMax API5c mostraron una correlación débil ($r=0,27$, $p=0,01$) y el análisis

de la curva ROC obtuvo una significación “borderline”. De hecho, el punto de corte de 115° presentó una sensibilidad del 42%, especificidad de 85% y área bajo la curva de 0,63; $p=0,08$. Como prueba de ésta limitación, los autores indican que más la mitad de los pacientes con un ángulo $>115^\circ$ (52%) mostraron la VMax más elevada en un PNA. A modo de resumen de estas observaciones, se puede concluir que es posible que el VI-AoAs “real” sea uno de los factores que contribuya a explicar la superioridad de los PNA en las mediciones Doppler en algunos casos de EA, aunque probablemente existan otros condicionantes adicionales, asociados a la edad, al sexo, la constitución física y/o anatomía cardíaca, por el momento desconocidos, que puedan jugar un papel en este sentido. El valor del ángulo en la predicción de una VMax en PNA superior al plano API5c carece, por lo tanto, de clara utilidad clínica y no exime de la necesidad de emplear los PNA en todos los pacientes con EA.

El análisis de los valores más elevados de VMax, GM y AVA demostró que en más del 50% de los casos estaban localizados fuera del plano API5c (predominantemente en PED); esta información refuerza el valor de la interrogación Doppler multiplano. De todos modos, la clasificación de la EA desde PNA solo mostro una concordancia moderada con el API5c (κ 0,4-0,6) con lo que estos planos deben considerarse un complemento al plano API5c y no sustitutos del mismo salvo, como es obvio, en los casos en lo que el plano API5c no sea factible.

Los PNA consiguieron la gradación al alza de un importante porcentaje de EA leves o moderadas (34%). Estas reclasificaciones tienen gran repercusión en su manejo clínico. Así un 28% de las EA leves en API5c (8/29) pasaron a EA moderadas tras la evaluación desde PNA. De acuerdo a las últimas guías, estos pacientes deberían ser sometidos a un seguimiento más estrecho (anual en lugar de cada 2-3 años) (119) y considerar individualizadamente la SVA en los casos en los que se programe una cirugía cardíaca por otro motivo (p. ej. reemplazo de la AoAs, CABG) (119,170). Estudios recientes apuntan a que la EA moderadas tiene un peor pronóstico de lo que se creía hasta ahora. Así el artículo de Strange y cols mostró, en una serie de 25.827 pacientes con EA, que la mortalidad a 5 años de aquellos con EA moderada era elevada (56%) y el incremento

ajustado del riesgo respecto a sujetos sin EA no fue muy inferior al de los pacientes con EA grave (OR 2,6 vs 3) (213). Los resultados del trabajo de Delesalle y cols, sobre una población de 508 pacientes con EA moderada van en la misma línea. La supervivencia a 6 años fue del 53±2% frente a una supervivencia poblacional esperada del 65% (214). Algunos investigadores han descrito incluso al beneficio del intervencionismo ciertos subgrupo de individuos con EA moderada, como aquellos con disfunción ventricular sistólica (215–217), hecho que ha puesto en marcha ensayos clínicos que intentaran aseverar éste cuestión (218). En nuestra serie el pronóstico de los pacientes con EA moderada, aunque no tan ominoso como en las publicaciones señaladas previamente, fue similar en términos de mortalidad al de los casos con EA grave (mortalidad a 4 años del 21% en ambos grados de EA). Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el intervencionismo valvular en los pacientes con EA grave fue muy superior (52% vs 14%, $p < 0,0001$) con el consecuente resultado beneficioso esperado en la supervivencia. Debe hacerse hincapié, de todos modos, que nuestro estudio no fue diseñado con el fin de evaluar diferencias en supervivencia entre EA moderada y EA graves y, por lo tanto, éstos resultados han de interpretarse con cautela.

La reclasificación al alza más importante en nuestro estudio lo constituye el paso de EA no graves a graves (27/144 (19%); grupo II). Estos pacientes deben ser objeto de especial atención; es necesario determinar en cada caso la necesidad de pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico, realizar una búsqueda activa de síntomas que adviertan sobre la necesidad de recambio valvular y, en ausencia de indicación de intervencionismo, acentuar los controles (las guías de práctica clínica recomiendan revisiones cada 6 meses) (119). Como reflejo de la trascendencia de esta re-gradación, cabe destacar que en la valoración inmediata tras la ETT el 41% de los casos del grupo II (EA grave sólo en PNA) presentaba una potencial indicación de intervención y que el riesgo eventos cardiovasculares mayores a 4 años multiplicó por dos (HR: 1,99) el de los pacientes con EA no grave (grupo I) sin apreciarse diferencias con los pacientes diagnosticados de EA grave desde API5c (grupo III, HR: 2,2). Aunque no se trata de una reclasificación al alza propiamente dicha, es llamativa la adversa evolución de los pacientes con EA grave en API5c confirmada por PNA (grupo IV). A 4 años de seguimiento,

solo el 20% sobrevivieron libres de ingreso CV o sustitución valvular y la probabilidad de eventos multiplicó por 3,3 la del grupo I. Estos datos apuntan a que los PNA podrían seleccionar, dentro de las EA graves en API5c, casos de especial riesgo sobre los que sería aconsejable una vigilancia más exhaustiva. Además, el grupo IV fue el único que mantuvo en el análisis multivariante la significación estadística como predictor pronóstico. De todos modos los grupos II y III eran de menor tamaño (27 y 25 casos respectivamente vs 94) y en ambos la tendencia a una peor evolución en dicho análisis fue clara (grupo II: HR 1,89, IC 95% 0,95-3,72, $p=0,07$, grupo III: HR 1,81; IC 95% 0,93-3,5, $p=0,08$); posiblemente el no alcanzar el umbral de la significación responda únicamente a una cuestión de insuficiente potencia del estudio.

Como discutimos en la introducción, las EA graves de bajo gradiente y FEVI preservada suponen un reto, tanto por la necesidad de un diagnóstico diferencial con las EA pseudograsas como por las conflictivas evidencias respecto al pronóstico, principalmente en el subgrupo de flujo normal, las cuales son considerados en las últimas guías como EA dudosamente graves (119) En nuestra serie, los PNA han demostrado su utilidad en este escenario; así, observamos que consiguieron reconvertir en EA graves de alto gradiente un 23% de los casos. Esta reclasificación simplifica el manejo de los pacientes; evita la necesidad de pruebas adicionales, que pueden suponer una importante demora en el diagnóstico final (el acceso a técnicas de imagen avanzada como el TC es limitado en muchos centros), y los efectos adversos relacionados con las mismas (radiación, contraste yodado...). Como contrapartida cabe destacar que con la información obtenida desde PNA se incrementó el número de nuevos diagnósticos de EA grave de bajo gradiente (13 casos -43% de los diagnósticos finales- de los cuales 12 eran de flujo normal). El análisis en detalle de las curvas de supervivencia (figura 43-B) hace pensar, sin embargo, que tal vez este tipo de pacientes no tengan una evolución tan desfavorable, pues no se observaron diferencias con las EA no graves. Solo los casos con criterios de EA grave de bajo gradiente en API5c y PNA tuvieron un pronóstico similar a la EA graves de alto gradiente (HR para eventos vs EA no graves: 2,8 vs 3,4 respectivamente). Es posible, por lo tanto, que la valoración multiplano identifique dentro de las EA graves de bajo gradiente a las “EA graves reales” y “descarte” a las EA

pseudograves aunque esta afirmación es solo una hipótesis que debería ser confirmada en estudios futuros.

El empleo de PNA condujo a un aumento sustancial de diagnósticos de EA crítica (8/21 casos) que representan el estadio más avanzado de la enfermedad y en las que hay evidencia a favor de no demorar el intervencionismo incluso en asintomáticos, ya que el manejo conservador ha mostrado peores resultados (187). El 90% de los pacientes en este grupo presentaron eventos a los 4 años destacando entre ellos una mortalidad 20 puntos por encima de la de los casos con EA graves (38 vs 18%, $p=0,04$). Observando las curvas de Kaplan Meier (figura 44-B) cabe especular sobre el papel de los PNA en la discriminación de pacientes con un curso potencialmente más desfavorable; el riesgo eventos en aquellos que cumplían criterios de EA crítica bien desde PNA o desde API5c y PNA multiplicó por 2,7 y 3 respectivamente el de los casos con EA grave mientras que los pacientes con criterios de EA críticas solo en API5c presentaron una evolución similar a estos últimos.

Finalmente el estudio individualizado de los PNA no deja lugar a dudas sobre la superioridad del rendimiento diagnóstico del PED, tal como se había previsto tras el análisis inicial de las estimaciones Doppler desde cada plano. Estos resultados refuerzan el importante papel del PED en la valoración de la EA comunicado en investigaciones previas (42,43,45) y lo seleccionan como el PNA de elección. A pesar de que la reclasificación al alza desde SC fue limitada, varias características de este plano contribuyen a considerar su empleo en la evaluación de la EA. En poblaciones seleccionadas (p. ej. pacientes con pésima ventana transtorácica; afectos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumectomía previa...) el plano SC podría ser el único disponible para la exploración ecocardiográfica. Además la vista SC se utiliza rutinariamente en la ETT (p. ej. en la cuantificación del tamaño y colapso inspiratorio de la vena cava inferior para estimar la presión venosa central), por lo que la adicción de la interrogación con CWD de la VA no supondría un significativo incremento en el tiempo de examen. Solo un caso aislado fue graduado al alza desde el plano SE. Este aspecto sumado a su baja factibilidad no respalda su uso de manera regular en la valoración de la EA.

7.1 LIMITACIONES

Existen varias limitaciones en nuestro estudio que merecen un comentario.

1. Aunque las TTE fueron realizados en un solo centro terciario, por un cardiólogo experto en adquisición de planos no convencionales y con un equipo de US dedicado de alta gama, la evaluación con CWD desde PNA de la VA es simple y no requiere una dotación tecnológica especial. Cualquier médico o técnico con formación en ETT estándar, un ecocardiógrafo de gama media (las características técnicas de las sondas con que habitualmente éstos vienen dotados son suficientes y sus dimensiones físicas son similares a las de la que hemos empleado) y un entrenamiento básico en interrogación Doppler desde PNA puede llevar a cabo estudio multiplano de una EA. Además, nuestros datos muestran buena concordancia interobservador.
2. Empleamos únicamente un transductor 2D-Doppler en lugar de añadir una sonda PEDOF, que tiene un mejor rendimiento en la evaluación con CWD de la VA, como se ha hecho en investigaciones previas. Esta decisión se tomó con la idea de que nuestros resultados fueran trasladables a la práctica del “día a día”. Así, todos los equipos de ecocardiografía actuales están equipados con un transductor 2D-Doppler pero no todos con sonda PEDOF, que ha caído notablemente en desuso. A modo de ejemplo, de los 12 ecocardiógrafos con los que contamos en nuestro servicio solo 3 está equipados de sonda PEDOF y la situación es similar en el resto de los hospitales de la comunidad gallega. Por otra parte, el manejo de la sonda ciega requiere de experiencia, que no es fácil de adquirir dado su limitada disponibilidad y el reducido tiempo asignado a cada estudio en las agendas de los laboratorios de ecocardiografía, y aumenta significativamente la duración del ETT (una media, en nuestra experiencia, de 1-3 minutos por cada plano de interrogación Doppler).
3. La evaluación multiplano de la EA prolonga el tiempo de exploración. Debe tenerse en cuenta que los planos SC y SE son frecuentemente utilizados para obtener imágenes de estructuras cardiovasculares y que la interrogación con CWD desde

PED es fácil y rápida, por lo que la adición de los PNA a la evaluación de una EA no extiende en demasía el tiempo de escaneo (<2 min en nuestra práctica habitual).

4. Entre las exclusiones del estudio destaca la presencia de FA en el momento en el que se realizó la ETT, arritmia no infrecuente en pacientes con EA. El motivo de la exclusión fue evitar la imprecisión en las estimaciones Doppler condicionadas por la variación de la FC. En los casos en los que la FA esté controlada y la irregularidad del ritmo no sea excesiva es muy probable que los resultados de nuestro trabajo sean aplicables promediando 5 en vez de 3 latidos como recomiendan las guías de práctica clínica (23). No fueron incluidos, del mismo modo, pacientes con disfunción sistólica del VI (FEVI<50%) para evitar el posible efecto de la reducción del VoISis en los de gradientes transvalvulares obtenidos. Estos casos tienen una escasa representación en investigaciones previas (p. ej. 7% en la serie de Benfari y cols (43), y puede representar un desafío diagnóstico sobre todo las sospechas de EA grave de bajo gradiente. La evaluación desde PNA en este escenario podría aportar valor; en los pacientes en los que se consiguiera una VMax o GM en el rango de EA grave la valvulopatía se gradaría como EA a alto gradiente lo cual obviaría la necesidad de pruebas adicionales como la ecocardiografía con dobutamina. La rentabilidad diagnóstica de los PNA en este contexto es desconocida y debería ser analizada en estudios futuros.

5. Dentro de las EA graves de bajo gradiente el subgrupo de bajo flujo tuvo una representación reducida. Así constituyó un 23% de los casos de EA de bajo gradiente tras la evaluación inicial desde el plano API5c (si bien esta cifra es mayor que la de publicaciones previas como la de Benfari y cols que reportaron en su serie sólo el 10% (43); y el 11% (4/38) en los grupos de seguimiento tras el estudio multiplano. Las conclusiones derivadas del análisis de las EA graves de bajo gradiente se deben aplicar por lo tanto a los pacientes con flujo normal pues constituyeron una amplia mayoría. De todos modos, nuestros resultados sobre esta variante de EA de bajo gradiente, considerada como probable EA pseudograve según las últimas guías (119), son relevantes. Así, dentro de las EA

graves de bajo gradiente y flujo normal pudimos demostrar que: 1) un 18% pasaban a EA graves de alto gradiente tras la valoración mediante PNA ($p < 0,0001$) y 2) su pronóstico era peor que las EA moderadas (tasa de eventos a 4 años EA moderadas: 43% vs EA graves de bajo gradiente y flujo normal: 56%) especialmente en los casos en los que las EA graves cumplían criterios diagnósticos desde API5c y PNA (43% vs 79%, $p < 0,0001$). Estos datos refuerzan la teoría de que las EA con FEVI conservada, bajo gradiente y flujo normal no son simples EA moderadas y requieren, por lo tanto, una valoración minuciosa y un seguimiento estrecho.

6. Finalmente, los médicos remitentes fueron informados de todos los resultados de las ETT incluyendo los datos del estudio desde los PNA. Este aspecto puede justificar la diferencia en la frecuencia de los componentes individuales del evento primario. Los pacientes con una EA grave, bien desde API5c o reclasificada desde PNA, probablemente fueron seguidos de cerca y derivados a intervencionismo en una fase temprana (inicio de síntomas), reduciendo el riesgo de consecuencias relacionadas con la enfermedad. Esta suposición puede explicar el por qué el recambio VA alcanzó la incidencia más alta entre los eventos (44%) y la ausencia de diferencias significativas en mortalidad y hospitalizaciones CV entre las EA reclasificadas a graves desde PNA y las EA no graves, justificada por el al efecto protector de la intervención en las primeras. Todos los pacientes tenían una buena función ventricular izquierda cuando entraron al estudio, y probablemente también cuando se llevaron a cabo los recambios valvulares. Salvo por la mortalidad relacionada con el procedimiento (que suele ser baja), el pronóstico de los pacientes con EA grave mejora sensiblemente tras el mismo, con lo que es probable que no haya ninguna razón obvia para que una vez tratados muestren una mortalidad u hospitalización significativamente mayor que la de los otros grupos. Para evaluar el impacto "real" de la reclasificación al alza de los PNA la información referente a la misma no debería haber sido compartida con los médicos peticionarios. Esto no se hizo por razones éticas; los informes de ETT de los pacientes con EA deben reportar siempre la gradación más alta de la

valvulopatía de acuerdo a la información disponible de todos los planos de exploración según contemplan las guías de práctica clínica vigentes.

8

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La EA es un problema de salud muy importante, tanto por la elevada prevalencia como por el pronóstico de la enfermedad, sobre todo en los estadios más avanzados.
2. La evaluación de la VA multiplano empleando la vista API5c y los PNA es factible en la mayoría de los pacientes con EA (98%) y presenta una elevada reproducibilidad.
3. La adición de los PNA al plano API5c reclasifica al alza el $\approx 1/3$ pacientes (34%) con EA no grave evaluados desde el plano API5c.
4. Los PNA permite re-graduar de EA no grave a EA grave un $\approx 1/5$ pacientes (19%) estudiados a través del plano API5c.
5. Los PNA son de ayuda en la valoración de los pacientes con EA grave de bajo gradiente consiguiendo reclasificar en EA de alto gradiente el 23% de los casos.
6. El empleo de PNA consigue identificar un número significativo de EA críticas no diagnosticadas con la valoración limitada al plano API5c.
7. Un protocolo de estudio multiplano utilizando las vistas API5c y los PNA mejora la predicción pronóstica de los pacientes con EA.
8. El PNA con mejor rendimiento diagnóstico para el estudio de la EA es el PED seguido del SC. La utilidad de SE es muy limitada.

9

ÍNDICE DE TABLAS

9. ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Gradación de la estenosis aórtica de acuerdo a los parámetros ecocardiográficos habituales (23). AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, IAd: índice adimensional, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima. 60
- Tabla 2.** Ventajas, inconvenientes e indicaciones las distintas pruebas de imagen en pacientes con estenosis aórtica. -: nula, +: baja, ++: media, +++: alta..... 77
- Tabla 3.** Recomendaciones de intervencionismo en pacientes con EA grave de acuerdo a las guías de la European society of Cardiology (ESC) y American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) (119,170). BNP: péptido natriurético cerebral, EA: estenosis aórtica, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, LSN: límite superior de la normalidad, VMax; velocidad transvalvular aórtica máxima. a. En pacientes con EA grave de bajo gradiente discordante, FEVI deprimida y ausencia de reserva contráctil el grado de recomendación es IIaC cuando el grado de calcificación es importante de acuerdo a otras pruebas de imagen como la tomografía computerizada multidetector. b. FEVI<55%, c. FEVI<60% en al menos 3 estudios consecutivos, d. Cuando la caída de la tensión arterial sistólica sea >20 mmHg, e. Cuando aparecen síntomas o una caída de la tensión arterial sea ≥ 10 mmHg respecto a la basal, f. Si la calcificación valvular es extensa evaluando esta con otra prueba de imagen como la tomografía computerizada multidetector, g. o gradiente medio ≥ 60 mmHg..... 82
- Tabla 4.** Resumen de los principales estudios sobre el valor de los planos no apicales en la evaluación de pacientes con estenosis aórtica. Las celdas sombreadas en verde representan las fortalezas y las sombreadas en rojo las debilidades de las investigaciones. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, DS: desviación estándar, CWD: Doppler de onda continua, EA: estenosis aórtica, PED: plano

paraesternal derecho, PEDOF: Pulse Echo DOPpler Flow (sonda ciega),
 SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal..... 91

Tabla 5. Características clínicas de la población. AIT: accidente isquémico transitorio, CABG: revascularización coronaria quirúrgica, CV: cardiovascular, HTA; hipertensión arterial, IAM; infarto agudo de miocardio, ICP: intervencionismo coronario percutánea, IMC: índice de masa corporal, SpC: superficie corporal a. Estimación realizada de acuerdo a la fórmula de Dubois y Dubois ($SpC = peso \times 0.425 \times talla \times 0.725 \times 0.007184$) (209), b. Activo o remoto. 111

Tabla 6. Medidas ecocardiográficas en la población. AI: aurícula izquierda, AoAs index: diámetro de la aorta ascendente indexada por la superficie corporal, EM: estenosis mitral, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IAO: insuficiencia aórtica, IM: insuficiencia mitral, PPVI: pared inferolateral volumen, TIV: tabique interventricular, VA: válvula aórtica, VAB: válvula aórtica bicúspide, VAT: válvula aórtica trivalva, VI: ventrículo izquierdo, VolSis index: volumen sistólico indexado por la superficie corporal, VTDVI index; volumen telediastólico del VI indexado por la superficie corporal, VTSVI index: volumen telesistólico del VI indexado por la superficie corporal. 112

Tabla 7. Análisis univariado y multivariado de factores relacionados con la factibilidad del estudio Doppler de la estenosis aórtica desde los planos no apicales. IMC: índice de masa corporal, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VAB: válvula aórtica bicúspide. ... 114

Tabla 8. Reproducibilidad de la estimación de la velocidad transvalvular aórtica máxima desde los diferentes planos de exploración. API5c: plano apical 5 cámaras, CCI: coeficiente de correlación intraclase, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, PED: plano paraesternal derecho, PNA: planos no apicales, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima..... 114

Tabla 9. Velocidad transvalvular aórtica máxima, gradiente transvalvular aórtico medio y área valvular aórtica obtenidos desde apical 5 cámaras y planos no apicales. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad

transvalvular aórtica máxima *para la comparación API5c vs SC, API5c vs SE, PED vs SC, PED vs SE y SC vs SE.. 117

- Tabla 10.** Análisis univariado y multivariado de factores relacionados con una velocidad transvalvular aortica máxima en planos no apicales superior a la velocidad transvalvular aórtica máxima en el plano apical de 5 cámaras. API5c: plano apical de 5 cámaras, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima. a. Se incluyeron en el análisis, la edad, el sexo, el IMC, el tipo de válvula aórtica (trivalva vs bicúspide) y el ángulo ventrículo izquierdo-aorta ascendente, b. Se incluyó en el modelo el ángulo ventrículo izquierdo-aorta ascendente por su relación con una VMax-PED>VMax-API5c en un estudio previo (45). 118
- Tabla 11.** Clasificación inicial de las estenosis aortica de acuerdo al plano apical 5 cámaras y el valor Doppler óptimo de los planos no apicales disponibles en cada paciente (n=263). API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, GM: gradiente sistólico transvalvular medio aórtico, PNA: planos no apicales, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima..... 119
- Tabla 12.** Reclasificación del grado de estenosis aórtica tras la evaluación desde planos no apicales (n=263). Las celdas en verde muestran las estenosis aórticas categorizadas como leves, las naranjas como moderadas y las rojas como graves tras la valoración conjunta desde el plano apical de 5 cámaras y los planos no apicales. Las celdas enmarcadas en negro indican los pacientes reclasificados al alza desde los planos no apicales. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, EA: estenosis aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PNA: planos no apicales, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima..... 121
- Tabla 13.** Reclasificación del grado de estenosis aórtica tras la valoración desde cada uno de los planos no apicales (paraesternal derecho; n=209, subcostal; n=217, supraesternal; n=152). Las celdas en azul indican los pacientes reclasificados al alza. AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, EA: estenosis aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PED: plano

paraesternal derecho, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima..... 122

Tabla 14. Reclasificación de la estenosis aórtica de acuerdo a criterios de gravedad desde los planos no apicales (n=263). Las celdas en verde muestran las estenosis aórticas categorizadas como no graves, las rojas como graves (se ha empleado rojo claro y rojo intenso para diferenciar las estenosis graves de bajo gradiente y graves de alto gradiente en el centro de la tabla) y las granate como críticas tras la valoración conjunta desde el plano apical de 5 cámaras y planos no apicales. Las celdas enmarcadas en negro indican los pacientes reclasificados al alza desde planos no apicales. API5c: plano apical 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, EA: estenosis aórtica, ↑G: alto gradiente, ↓G: bajo gradiente, PNA: planos no apicales..... 124

Tabla 15. Reclasificación de la estenosis aórtica de acuerdo a criterios de gravedad desde los planos no apicales (paraesternal derecho; n=209, subcostal; n=217, supraesternal; n=152). Las celdas en azul indican los pacientes reclasificados al alza. API5c: plano apical 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, EA: estenosis aórtica, ↑G: alto gradiente, ↓G: bajo gradiente, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal..... 125

Tabla 16. Tasas del evento combinado de seguimiento y de sus componentes en los grupos de gravedad de acuerdo a la gradación de la estenosis aórtica desde el plano apical de 5 cámaras y los planos no apicales. CV: cardiovascular, VA: válvula aórtica. 128

Tabla 17. Análisis univariado y multivariado de factores asociados con el evento combinado de seguimiento (ingreso por causa cardiovascular, intervencionismo valvular aórtico y muerte). API5c: plano apical de 5 cámaras, EA: estenosis aórtica, Ln Índice E/e': logaritmo neperiano del índice E/e', Ln Masa VI index: logaritmo neperiano de la masa del ventrículo izquierdo indexada por la superficie corporal, Ln Volumen AI index: logaritmo neperiano del volumen indexado de la aurícula izquierda por la superficie corporal, PNA: planos no apicales, VA: válvula aórtica, VolSis index: volumen sistólico del ventrículo izquierdo indexado por la superficie corporal. a. Se incluyó en el modelo, además de las variables con p<0,10 en el análisis univariado, el sexo, la edad, los factores de riesgo cardiovascular, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la morfología valvular..... 129

10

ÍNDICE DE FIGURAS

10. ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Etiología y patogenia de la estenosis aórtica. A. Válvula aortica trivalva normal B. Válvula aórtica trivalva degenerativa, C. Válvula aórtica bicúspide (subtipo fusión de velos coronariano derecho-no coronariano), D. válvula aórtica reumática. Adaptado de las referencias (8) y (23). EA: estenosis aórtica, EVR: enfermedad valvular reumática, VAB: válvula aórtica bicúspide, VAT: válvula aortica trivalva. 31
- Figura 2.** Fisiopatología y clínica de la estenosis aórtica. Elaboración propia. EA: estenosis aórtica, ICC: insuficiencia cardiaca. 34
- Figura 3.** Soplo característico de la estenosis aórtica. En los diagramas se expresan los hallazgos diferenciales entre una estenosis grave y una estenosis no grave; prolongación de la duración del soplo, retardo del pico de máxima intensidad, desdoblamiento paradójico de segundo tono cardiaco y reducción del componente aórtico del mismo. Elaboración propia. S1; primer tono cardiaco, S2; segundo tono cardiaco. 35
- Figura 4.** Planos de ecocardiografía transtorácica empleados en la valoración morfológica del válvula aórtica. A; plano paraesternal largo (sonda en tercer espacio intercostal con la muesca apuntando al brazo derecho del paciente), B: plano paraesternal corto (giro antihorario de la sonda 90° desde la posición del plano paraesternal largo). Adaptado de la referencia (32). AD: aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, AoAs: aorta ascendente, AP: arteria pulmonar, TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho, TIV; tabique interventricular, TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho, TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo, VA: válvula aórtica, VCD: velo coronariano derecho, VCI: velo coronariano izquierdo, VI ventrículo izquierdo, VM: válvula mitral, VNC: velo no coronariano, VP: válvula pulmonar, VT: válvula tricúspide. 36

Figura 5.	Evaluación morfológica de la válvula aórtica. A. Plano paraesternal largo; se aprecia una válvula aórtica con extensa calcificación (fecha blanca: sombra acústica generada por la válvula). La separación sistólica máxima entre valvas es de 2,1 mm, dato a favor de una estenosis significativa, B. Plano paraesternal corto; se identifican 3 valvas (asteriscos) con apertura sistólica reducida y en forma de estrella, hallazgos propios de una estenosis sobre una válvula trivalva degenerativa. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo	37
Figura 6.	Clasificación de Sievers de las válvulas aórtica bicúspides. El tipo 0 (sin rafes) corresponde a la denominada válvula aórtica bicúspide "perfecta". El tipo I con fusión de velos derecho e izquierdo es el más frecuente. El tipo II es el menos prevalente. Adaptado de la referencia (37). VAT: válvula aórtica trivalva, VAB: válvula aórtica bicúspide. En los ejemplos las flechas rojas indican la localización de los rafes.....	38
Figura 7.	Representación esquemática del flujo sanguíneo a través de orificio valvular aórtico. Elaboración propia. TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo.	40
Figura 8.	Efecto Doppler-Fizeau. Un objeto en movimiento (ambulancia) emite un sonido que es recibido por dos observadores (individuos A y B). Las ondas sonoras al alejarse del individuo A reducen su frecuencia con lo que el tono percibido por éste será más grave. Por el contrario, las ondas sonoras al acercarse al individuo B incrementan su frecuencia con lo que el tono percibido por este observador será más agudo. Elaboración propia.	41
Figura 9.	Efecto Doppler-Fizeau aplicado a la ecografía. El traductor genera un haz de ultrasonidos que choca con un flujo sanguíneo. Cuando el flujo de acerca al transductor los ultrasonidos reflejados por los eritrocitos, o ecos, incrementan su frecuencia (A). Por el contrario, si el flujo de aleja del transductor los ecos reducen su frecuencia (B). Elaboración propia.	42

Figura 10. Ejemplo de una estimación de la velocidad del flujo sanguíneo en un vaso empleando la técnica Doppler. El transductor emite ultrasonidos (US) en una frecuencia original (f_0). Parte de estos US serán reflejados por los eritrocitos que se encuentra en la trayectoria del haz. En este caso la dirección del flujo sanguíneo (derecha-izquierda) se acerca transductor, con lo que la frecuencia de los US reflejados (f_r) o ecos será mayor que la de los ultrasonidos emitidos. La velocidad del flujo sanguíneo (v) puede estimarse fácilmente calculando la diferencia de frecuencia entre US emitidos y reflejados (Δf) si conocemos la velocidad de la US en la sangre ($c=1540$ m/s) así como el coseno del ángulo entre el haz de US y el flujo sanguíneo (θ). Elaboración propia. 43

Figura 11. Estudio del flujo a través de la VA con ecocardiografía Doppler. A. El plano apical de 5 cámaras (API5c) es el más utilizado para la evaluación del flujo transvalvular aórtico por su capacidad para localizar la válvula aórtica, el flujo transvalvular (con la ayuda del Doppler color) y orientar un línea de exploración Doppler paralela al mismo. En la imagen B se expone una representación del espectro de velocidades del flujo estimadas con Doppler continuo a través de esa línea de exploración. Por convención los flujos que se dirigen al transductor se muestran como señales por encima de la línea de base, mientras que los que se alejan se muestran como señales por debajo de la misma. El eje x representa el tiempo y el eje y la velocidad. En el plano APIC5c el flujo transvalvular aórtico se aleja del transductor, con lo que será representado a través de una curva de velocidad sistólica (inicio tras el QRS del ECG) negativa cuya envolvente traduce la velocidad máxima del flujo a lo largo del ciclo cardiaco. El pico de velocidad de la curva se corresponde con la velocidad transvalvular aórtica máxima (punto rojo). El trazado de la curva permite al software de ecografía promediar los gradientes máximos derivados de las velocidades y calcular el gradiente medio. La imagen C muestra una representación de una señal de Doppler pulsado (PWD). En esta variante de Doppler espectral se selecciona un punto de exploración concreto, o volumen de muestra, dentro de la línea de exploración; en este caso se ha localizado a nivel el tracto de salida del ventrículo izquierdo. El flujo en dicho punto se representa mediante una curva de velocidad sistólica cuya superficie traduce la velocidad máxima del flujo a este nivel a lo largo del ciclo cardiaco. En el plano APIC5c el flujo sistólico en el TSVI

se aleja del transductor, con lo que será representado como una señal negativa cuyo pico de velocidad corresponde con la velocidad máxima en esa localización (punto rojo). El Doppler pulsado no puede registrar flujos de alta velocidad, propios de una EA, al estar limitado por el denominado fenómeno de aliasing, con lo que no será útil para calcular la velocidad transvalvular aórtica máxima; se empleará para la estimación del área valvular a través de la ecuación de continuidad como se expondrá en el correspondiente apartado. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. AD: aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, VA: válvula aórtica, VI: ventrículo izquierdo, VM: válvula mitral, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima, VT: válvula tricúspide, TIA: tabique interauricular, TIV: tabique interventricular. 45

Figura 12. Efecto del ángulo haz de ultrasonidos-flujo en la estimación de la velocidad transvalvular aórtica máxima. En este ejemplo partimos de una velocidad transvalvular aórtica máxima real de 3 m/s y tres posiciones del transductor de ultrasonidos (1-3) que permiten diferentes alineaciones de la línea de exploración Doppler continuo (línea azul) respecto al flujo (flecha negra). Si no tenemos en cuenta el ángulo haz-flujo (θ) y asumimos que es 0 en las tres posiciones se producirán errores de cálculo. En 1 ($\theta = 20^\circ$) el error será del 6% pero en 3, dada la mayor oblicuidad ($\theta = 40^\circ$), será del 23%. Elaboración propia. 46

Figura 13. Corrección angular. En este caso el ángulo entre la línea de exploración Doppler y el flujo del vaso (carótida común derecha) es de 58 grados. La estimación de velocidad, empleando Doppler pulsado y seleccionando un volumen de muestra en el centro del vaso (figura A; flecha), es de 40 cm/s. Si realizamos una corrección del ángulo, orientando el volumen de muestra paralelo a la dirección del flujo (figura B; flecha), la velocidad estimada es el doble (82,7 cm/s). Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. 48

Figura 14. Sonda bidimensional (A) vs sonda ciega (B). 49

- Figura 15.** Gradación de la estenosis aórtica a través de los parámetros velocidad máxima, gradiente máximo y gradiente medio. A. Estenosis aórtica leve. Se puede apreciar la morfología triangular de la curva de velocidad Doppler continuo con pico máximo temprano. A medida que la estenosis progresa (B: estenosis moderada, C: estenosis grave) la curva se hace redondeada y el pico máximo es más tardío. D; estenosis subvalvular dinámica. En este caso la curva de velocidad adquiere característica forma “en daga” con pico máximo retardado. VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima, GMax: gradiente transvalvular aórtico máximo, GM: gradiente transvalvular aórtico medio. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. 50
- Figura 16.** Pronóstico de la estenosis aórtica de acuerdo a la gradación basada en la velocidad transvalvular aórtica máxima. Adaptado de la referencia (57). Otto CM et al. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95(9):2262–70. Estudio prospectivo llevado a cabo sobre 123 pacientes asintomáticos con estenosis aórtica. El seguimiento medio fue de $2,5 \pm 1,4$ años. La velocidad transvalvular aórtica máxima en el estudio ecocardiográfico basal fue predictor independiente de eventos (muerte o necesidad de recambio valvular). VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima. 51
- Figura 17.** Fenómeno de recuperación de la presión. Adaptado de la referencia (68). Ao: aorta, FRP: fenómeno de recuperación de la presión, VC: vena contracta, VI ventrículo izquierdo. 54
- Figura 18.** Ecuación de continuidad. A: área, ITV: integral velocidad tiempo, VA: válvula aórtica, TSVI: área del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Elaboración propia. 55
- Figura 19.** Pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica en función del área valvular. AVA: área valvular aórtica. Adaptado de la referencia (74); Malouf J et al. Aortic valve stenosis in community medical practice: determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(6):1421–7. Estudio retrospectivo llevado a cabo sobre 360 pacientes con estenosis aórtica. El seguimiento medio fue de $7,5 \pm 4,2$ años. El área valvular aórtica fue

	<p>predictor independiente de supervivencia (razón de riesgo ajustada para $AVA < 1 \text{ cm}^2$: 1,81, IC 95%: 1,19-2,70, $p < 0,01$).....</p>	57
Figura 20.	<p>Inconsistencias en la clasificación de la estenosis aórtica de acuerdo a criterios de área valvular aórtica-gradiente transvalvular aórtico medio y área valvular aórtica-velocidad transvalvular aórtica máxima. Adaptado de la referencia (87); Minners J et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. Eur Heart J. 2008;29(8):1043–8. AVA: área valvular aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima.....</p>	61
Figura 21.	<p>Clasificación de la estenosis aórtica grave de bajo gradiente discordante en función de la fracción de eyección y del volumen sistólico. Adaptado de la referencia (91). AVA: área valvular aórtica, EA: estenosis aórtica, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima, VolSis: volumen sistólico.....</p>	64
Figura 22.	<p>Respuesta a la dobutamina en pacientes con estenosis aórtica (EA) de bajo gradiente discordante y fracción de eyección deprimida. A. Cuando la mejoría del volumen sistólico se traduce en un incremento significativo de los gradientes manteniendo un área valvular aórtica reducida ($< 1 \text{ cm}^2$) la EA es grave. B. Si con el incremento del volumen sistólico no se observa un aumento relevante de los gradientes y el $AVA \geq 1 \text{ cm}^2$ la EA es pseudograve. Adaptado de la referencia (103). AVA: área valvular aórtica, EA: estenosis aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima, V/G: velocidad/gradiente transvalvular.....</p>	65
Figura 23.	<p>Planimetría valvular aórtica mediante ecocardiografía transtorácica (ETT) (A) vs ecocardiografía transesofágica (ETE) (B). La mejor definición de los bordes libres de los velos con ETE facilita el trazado; en este caso el área pasa de $0,97 \text{ cm}^2$ (estenosis grave) en la medición con ETT a $1,10 \text{ cm}^2$ (estenosis moderada) al emplear ETE. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.....</p>	70

- Figura 24.** Evaluación de la válvula aórtica mediante tomografía computerizada multidetector. A. Cuantificación del calcio; en este caso (paciente de sexo femenino) la válvula aórtica muestra una extensa calcificación (score de Agatston 1.350 unidades arbitrarias) lo cual va a favor de estenosis grave. B. Área valvular aórtica medida a través de planimetría. C. Medición del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo..... 72
- Figura 25.** Evaluación de la válvula aórtica mediante resonancia magnética. A. Secuencia de cine que muestra una válvula aórtica bicúspide en sístole. La planimetría valvular descarta la presencia de una estenosis significativa. B. Mismo caso; evaluación funcional a través de secuencia de contraste de fase. En la parte inferior se muestra la curva de velocidad del flujo transvalvular a lo largo del ciclo cardíaco. La velocidad máxima calculada es de 1,27 m/s, parámetro que confirma la ausencia de estenosis relevante. C. Angiografía aórtica tridimensional con contraste donde se puede realizar la medición del vaso en cada segmento. Imágenes obtenidas de la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo..... 74
- Figura 26.** El gradiente instantáneo máximo, estimado con ecocardiografía, es el gradiente entre la presión máxima del ventrículo izquierdo y la presión en la aorta en ese momento. El gradiente pico-pico, estimado mediante cateterismo, es la diferencia entre la presión máxima del ventrículo izquierdo y de la aorta. Como se aprecia en el gráfico ambas presiones máximas no ocurre al mismo tiempo y la diferencia es menor que el gradiente instantáneo máximo. Los gradientes medios calculados mediante cateterismo (área de puntos) y ecocardiografía (área de rayas) son de un valor similar es ausencia de un fenómeno de recuperación de presión acentuado. Adaptado de las referencias (44,168). VMax: velocidad transvalvular aórtica sistólica máxima, CWD: Doppler de onda continua. 77
- Figura 27.** Esquema diagnóstico para pacientes con sospecha de estenosis aórtica. Adaptado de la referencia (169). AVA: área valvular aórtica, EA: estenosis aórtica, ETE: ecocardiografía transesofágica, FEVI:

fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ETT: ecocardiografía transtorácica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, HTA: hipertensión arterias, RM: resonancia magnética, SpC: superficie corporal, TC: tomografía computerizada multidetector, UA: unidades arbitrarias, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima, VolSis index: volumen sistólico indexado por la superficie corporal. a. Se pueden considerar otras pruebas alternativas/adicionales como la ETE, RM o cateterismo en función de la disponibilidad y experiencia de cada centro..... 78

- Figura 28.** Supervivencia de los pacientes con estenosis aórtica grave; impacto del desarrollo de síntomas. Adaptado de la referencia (28) Ross JJ, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61–7. 79
- Figura 29.** Equipos de ecocardiografía y transductor de ultrasonidos (X5-1) empleados en el estudio con sus dimensiones. Elaboración propia..... 100
- Figura 30.** Posición del transductor para la exploración Doppler de la estenosis aórtica en cada plano. Elaboración propia. API5c: plano apical 5 cámaras, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal. 102
- Figura 31.** Diagrama de flujo del estudio. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, CWD: Doppler de onda continua, EA: estenosis aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PNA: planos no apicales, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima. 109
- Figura 32.** Factibilidad de la valoración de la estenosis aórtica desde planos no apicales. SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, PED: plano paraesternal derecho, PNA: planos no apicales. 113
- Figura 33.** Gráficos de Bland Almant en los que se refleja la reproducibilidad de la estimación de la velocidad transvalvular aórtica máxima desde los planos apical de 5 cámaras y los planos no apicales. API5c: plano apical de 5 cámaras, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima..... 115

- Figura 34.** Correlación entre los parámetros de evaluación de la estenosis aórtica obtenidos en el plano apical de 5 cámaras y las estimaciones desde diferentes planos no apicales. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, GM gradiente transvalvular aórtico medio, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima..... 116
- Figura 35.** Distribución de las medidas de velocidad máxima transvalvular aórtica, gradiente transvalvular aórtico medio, área valvular aórtica y área valvular aórtica indexada de acuerdo a los planos de exploración. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima. *para la comparación API5c vs SC, API5c vs SE, PED vs SC, PED vs SE y SC vs SE 117
- Figura 36.** Distribución de los valores más elevados de velocidad transvalvular aórtica máxima y gradiente transvalvular aórtico medio y valores más reducidos de área valvular aórtica y área valvular aórtica indexada en los pacientes en los que todos los planos de exploración fueron factibles (n=98). API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, GM: gradiente sistólico transvalvular aórtico medio, PED: plano paraesternal derecho, SC: plano subcostal, SE: plano supraesternal, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima..... 118
- Figura 37.** Clasificación inicial de las estenosis aórticas desde el plano apical de 5 cámaras y clasificación final tras la adición de la evaluación desde los planos no apicales (n=263). Las flechas azules representan el movimiento de pacientes entre categorías. API5c: plano apical de 5 cámaras, AVA: área valvular aórtica, AVA index: área valvular aórtica indexada por la superficie corporal, EA: estenosis aórtica, GM: gradiente transvalvular aórtico medio, PNA: planos no apicales, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima. 120
- Figura 38.** Ejemplos de reclasificaciones desde los planos no apicales. A-B. Estenosis aórtica moderada en el plano apical 5 cámaras (A). La valvulopatía alcanza la severidad por todos los criterios en el plano

paraesternal derecho (B). C-D. Estenosis aórtica moderada en plano apical 5 cámaras (C). En el plano SC la valvulopatía cumple criterios de gravedad de acuerdo al área y velocidad máxima (D). E-F. Estenosis aórtica con discrepancia en la clasificación de acuerdo a criterios de velocidad máxima/gradiente medio (leve) y el área (moderada) en el plano apical 5 cámaras (E). La clasificación es consistente en todos los criterios en el plano supraesternal (estenosis moderada) (F) 123

Figura 39. Diagnóstico final de las estenosis aórticas graves de acuerdo a criterio de área valvular y gradiente tras la evaluación conjunta desde el plano apical de 5 cámaras y los planos no apicales. API5c: plano apical de 5 cámaras, EA: estenosis aórtica, PNA: planos no apicales. *de las 13 estenosis aórticas reclasificadas a graves de bajo gradiente por PNA solo 1 era de bajo flujo; de las 17 estenosis aórtica de bajo gradiente en API5c 3 eran de bajo flujo. 124

Figura 40. Distribución por gravedad de los pacientes con estenosis aórtica según la evaluación desde el plano apical de 5 cámaras y los planos no apicales; el gráficos de barras superpuestas del cuadrante inferior izquierdo representa la potencial indicación de intervencionismo valvular en el grupo de pacientes con estenosis aortica grave en planos no apicales. API5c: plano apical de 5 cámaras, EA: estenos aórtica, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PNA: planos no apicales..... 126

Figura 41. Eventos durante el seguimiento de la población a 4 años; el gráfico de barras del cuadrante inferior izquierdo representa la distribución de los tipos de intervención valvular aórtica. CV: cardiovascular, VA: válvula aórtica, SVA: sustitución valvular aórtica quirúrgica, TAVI: implante de prótesis valvular aórtica percutánea..... 127

Figura 42. Curvas de supervivencia por grupos de gravedad de acuerdo a la gradación de la estenosis aórtica en grave por al menos un criterio o no grave desde el plano apical 5 cámaras y los planos no apicales. API5c: plano apical 5 cámaras, CV: cardiovascular, EA: estenosis aórtica, PNA: planos no apicales, VA: válvula aórtica..... 128

Figura 43. Curvas de supervivencia por grupos de gravedad de acuerdo a gradación de la estenosis aórtica desde el plano apical 5 cámaras y

planos no apicales teniendo en cuenta criterios de área valvular y gradiente. A. Clasificación de los pacientes siguiendo la valoración conjunta desde el plano apical de 5 cámaras y planos no apicales, B. El grupo de pacientes con estenosis aórtica de bajo gradiente se ha dividido en tres en función de que diagnóstico se realizara desde el plano apical de 5 cámaras, desde planos no apicales o desde ambos. API5c: plano apical 5 cámaras, EA: estenosis aórtica, PNA: planos no apicales..... 130

Figura 44. Curvas de supervivencia por grupos de gravedad de acuerdo a gradación de la estenosis aórtica desde el plano apical 5 cámaras y planos no apicales teniendo en cuenta criterios de área valvular, gradiente y la definición de estenosis aórtica crítica. A. Clasificación de los pacientes siguiendo la valoración conjunta desde el plano apical de 5 cámaras y planos no apicales, B. El grupo de pacientes con estenosis aórtica crítica se ha dividido en tres en función de que el diagnóstico se realizara desde el plano apical de 5 cámaras, desde planos no apicales o desde ambos. API5c: plano apical 5 cámaras, EA: estenosis aórtica, PNA: planos no apicales 130

Figura 45. Teoría del ángulo. Adaptado de la referencia (45) Thaden JJ et al. Doppler Imaging in Aortic Stenosis: The Importance of the Nonapical Imaging Windows to Determine Severity in a Contemporary Cohort. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(7):780–5. En A la velocidad transvalvular aórtica máxima obtenida desde apical 5 cámaras es superior a la obtenida desde paraesternal derecho. En B el ángulo ventrículo izquierdo – aorta ascendente es más agudo que en A, con lo que la alienación del flujo a través de la válvula aórtica es mejor desde paraesternal derecho que desde apical 5 cámaras, lo cual traduce una velocidad máxima superior en el primer plano. PED: plano paraesternal derecho, API5c: plano apical 5 cámaras, VMax: velocidad transvalvular aórtica máxima..... 138

11

BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231–43.
2. Egeberg M, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*. 2013;99(6):396–400.
3. Ramos Jiménez J, Hernández Jiménez S, Viéitez Flórez JM, Sequeiros MA, Alonso Salinas GL, Zamorano Gómez JL. Cribado poblacional de estenosis aórtica: prevalencia y perfil de riesgo. *REC CardioClinics*. 2020;6(2):77–84.
4. Instituto Nacional de Estadística (INE). Proyección de la Población de España 2014–2064. Nota de prensa. 2014;1–9.
5. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9540):1005–11.
6. Patel DK, Green KD, Fudim M, Harrell FE, Wang TJ, Robbins MA. Racial differences in the prevalence of severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000879.
7. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630–4.
8. Kleinauskienė R, Jonkaitienė R. Degenerative Aortic Stenosis, Dyslipidemia and Possibilities of Medical Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(2).

9. Akahori H, Tsujino T, Naito Y, Matsumoto M, Lee-Kawabata M, Ohyanagi M, et al. Intraleaflet haemorrhage is associated with rapid progression of degenerative aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2011;32(7):888–96.
10. Carità P, Coppola G, Novo G, Caccamo G, Guglielmo M, Balasus F, et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(6):489–98.
11. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A, Jousseau V, Jaafar P, Nguyen J-M, et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation*. 2006;113(6):856–60.
12. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2789–800.
13. Friedman T, Mani A, Elefteriades JA. Bicuspid aortic valve: clinical approach and scientific review of a common clinical entity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(2):235–48.
14. Mathieu P, Bossé Y, Huggins GS, Della Corte A, Pibarot P, Michelena HI, et al. The pathology and pathobiology of bicuspid aortic valve: State of the art and novel research perspectives. *J Pathol Clin Res*. 2015;1(4):195–206.
15. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014;371(8):744–56.
16. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(7):1809–12.
17. Carro A, Teixido-Tura G, Evangelista A. Aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(11):977–81.
18. Verma S, Siu SC. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *N Engl J*

- Med. 2014;370(20):1920–9.
19. Passos LSA, Nunes MCP, Aikawa E. Rheumatic Heart Valve Disease Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:612716.
 20. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med.* 2017;377(8):713–22.
 21. Roberts WC. Anatomically isolated aortic valvular disease. The case against its being of rheumatic etiology. *Am J Med.* 1970;49(2):151–9.
 22. Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003;325(4):237–42.
 23. Baumgartner HC, Hung JC-C, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(3):254–75.
 24. Levinson G, JS A. Aortic stenosis. En: *Valvular Heart Disease.* 2000. p.183.
 25. Faggiano P, Sabatini T, Rusconi C, Ghizzoni G, Sorgato A. Abnormalities of left ventricular filling in valvular aortic stenosis. Usefulness of combined evaluation of pulmonary veins and mitral flow by means of transthoracic Doppler echocardiography. *Int J Cardiol.* 1995;49(1):77–85.
 26. Gould KL. Why angina pectoris in aortic stenosis. *Circulation.* 1997;95(4):790–2.
 27. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Hamilton EJ, Richards RD. Syncope in aortic valvular stenosis. *Lancet.* 1984;2(8412):1113–6.
 28. Ross JJ, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968;38(1 Suppl):61–7.

29. Munt B, Legget ME, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Fujioka M, Otto CM. Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. *Am Heart J.* 1999;137(2):298–306.
30. Parras JI, Escalante JM, Lange JM. Diagnostic ability of physical examination in aortic valve stenosis. *Rev Argent Cardiol.* 2015;83(3):204–9.
31. Giles TD, Martinez EC, Burch GE. Gallavardin phenomenon in aortic stenosis. A possible mechanism. *Arch Intern Med.* 1974;134(4):747–9.
32. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1–64
33. Weyman AE, Feigebaum H, Dillon JC, Chang S. Cross-sectional echocardiography in assessing the severity of valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1975;52(5):828–34.
34. DeMaria AN, Bommer W, Joye J, Lee G, Bouteller J, Mason DT. Value and limitations of cross-sectional echocardiography of the aortic valve in the diagnosis and quantification of valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1980;62(2):304–12.
35. Motro M, Vered Z, Rath S, Schneeweiss A, Neufeld HN. Correlation between echocardiography and cardiac catheterization in assessing the severity of aortic stenosis. *Eur Heart J.* 1983;4(2):117–20.
36. Jayaprakash K, Dilu VP, George R. Maximal Aortic Valve Cusp Separation and Severity of Aortic Stenosis. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):OC29–32.
37. Sievers H-H, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(5):1226–33.
38. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment

- of aortic stenosis: A review of diagnostic modalities and hemodynamics. *Circulation*. 2014;129(2):244–53.
39. Harris P, Kuppurao L. Quantitative Doppler echocardiography. *BJA Educ*. 2016;16(2):46–52.
 40. Williams GA, Labovitz AJ, Nelson JG, Kennedy HL. Value of multiple echocardiographic views in the evaluation of aortic stenosis in adults by continuous-wave Doppler. *Am J Cardiol*. 1985;55(4):445–9.
 41. Yeager M, Yock PG, Popp RL. Comparison of Doppler-derived pressure gradient to that determined at cardiac catheterization in adults with aortic valve stenosis: implications for management. *Am J Cardiol*. 1986;57(8):644–8.
 42. de Monchy CC, Lepage L, Boutron I, Leye M, Detaint D, Hyafil F, et al. Usefulness of the right parasternal view and non-imaging continuous-wave Doppler transducer for the evaluation of the severity of aortic stenosis in the modern era. *Eur J Echocardiogr J Work Gr Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2009;10(3):420–4.
 43. Benfari G, Gori AM, Rossi A, Papesso B, Vassanelli C, Zito GB, et al. Feasibility and relevance of right parasternal view for assessing severity and rate of progression of aortic valve stenosis in primary care. *Int J Cardiol*. 2017;240:446–51.
 44. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, Vlietstra RE, Bresnahan DR, Bresnahan JF, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: A simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation*. 1985;71(6):1162–9.
 45. Thaden JJ, Nkomo VT, Lee KJ, Oh JK. Doppler Imaging in Aortic Stenosis: The Importance of the Nonapical Imaging Windows to Determine Severity in a Contemporary Cohort. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(7):780–5.
 46. Tavli T, Ammar A, Wong M. Doppler-derived aortic valve gradients: imaging versus

- non-imaging techniques. *J Heart Valve Dis.* 1993;2(3):253–6.
47. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Non-invasive assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. *Br Heart J.* 1980;43(3):284–92.
 48. Nitta M, Takamoto T, Taniguchi K, Hultgren HN. Diagnostic accuracy of continuous wave Doppler echocardiography in severe aortic stenosis in the elderly. *Jpn Heart J.* 1988;29(2):169–78.
 49. Danielsen R, Nordrehaug JE, Stangeland L, Vik-Mo H. Limitations in assessing the severity of aortic stenosis by Doppler gradients. *Br Heart J.* 1988;59(5):551–5.
 50. Currie PJ, Hagler DJ, Seward JB, Reeder GS, Fyfe DA, Bove AA, et al. Instantaneous pressure gradient: a simultaneous Doppler and dual catheter correlative study. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(4):800–6.
 51. Schroeder AP, Egeblad H, Kristensen BO. Doppler echocardiographic estimation of the pressure gradient in aortic stenosis. An updated assessment of the technique used in clinical practice in 249 patients. *Cardiology.* 1996;87(6):545–51.
 52. Stamm RB, Martin RP. Quantification of pressure gradients across stenotic valves by Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2(4):707–18.
 53. Simpson IA, Houston AB, Sheldon CD, Hutton I, Lawrie TD. Clinical value of Doppler echocardiography in the assessment of adults with aortic stenosis. *Br Heart J.* 1985;53(6):636–9.
 54. Harrison MR, Gurley JC, Smith MD, Grayburn PA, DeMaria AN. A practical application of Doppler echocardiography for the assessment of severity of aortic stenosis. *Am Heart J.* 1988;115(3):622–8.
 55. Galan A, Zoghbi WA, Quiñones MA. Determination of severity of valvular aortic stenosis by Doppler echocardiography and relation of findings to clinical outcome and agreement with hemodynamic measurements determined at cardiac

- catheterization. *Am J Cardiol.* 1991;67(11):1007–12.
56. Hegrenaes L, Hatle L. Aortic stenosis in adults. Non-invasive estimation of pressure differences by continuous wave Doppler echocardiography. *Br Heart J.* 1985;54(4):396–404.
 57. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation.* 1997;95(9):2262–70.
 58. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343(9):611–7.
 59. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J.* 2004;25(3):199–205.
 60. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005;111(24):3290–5.
 61. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation.* 2010;121(1):151–6.
 62. Vulesevic B, Burwash IG, Beauchesne LM, Cimadevilla C, Siouti L, Tubiana S, et al. Outcomes of Patients With Discordant High-Gradient Aortic Valve Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(7):1636–8.
 63. Gjørtsson P, Caidahl K, Svensson G, Wallentin I, Bech-Hanssen O. Important pressure recovery in patients with aortic stenosis and high Doppler gradients. *Am J Cardiol.* 2001;88(2):139–44.
 64. Baumgartner H, Stefenelli T, Niederberger J, Schima H, Maurer G. “Overestimation”

- of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1655–61.
65. Laskey WK, Kussmaul WG. Pressure recovery in aortic valve stenosis. *Circulation.* 1994;89(1):116–21.
66. Schöbel WA, Voelker W, Haase KK, Karsch KR. Extent, determinants and clinical importance of pressure recovery in patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 1999;20(18):1355–63.
67. Heinrich RS, Fontaine AA, Grimes RY, Sidhaye A, Yang S, Moore KE, et al. Experimental analysis of fluid mechanical energy losses in aortic valve stenosis: importance of pressure recovery. *Ann Biomed Eng.* 1996;24(6):685–94.
68. Bach DS. Echo/Doppler evaluation of hemodynamics after aortic valve replacement: principles of interrogation and evaluation of high gradients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):296–304.
69. LaBounty TM, Miyasaka R, Chetcuti S, Grossman PM, Deeb GM, Patel HJ, et al. Annulus instead of LVOT diameter improves agreement between echocardiography effective orifice area and invasive aortic valve area. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(10):1065–6.
70. Otto CM, Pearlman AS, Comess KA, Reamer RP, Janko CL, Huntsman LL. Determination of the stenotic aortic valve area in adults using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(3):509–17.
71. Oh JK, Taliercio CP, Holmes DRJ, Reeder GS, Bailey KR, Seward JB, et al. Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler aortic valve area determination: prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(6):1227–34.
72. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive

- quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation*. 1986;73(3):452–9.
73. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant natural history of asymptomatic severe aortic stenosis: benefit of aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(6):2116–22.
74. Malouf J, Le Tourneau T, Pellikka P, Sundt TM, Scott C, Schaff H V, et al. Aortic valve stenosis in community medical practice: determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(6):1421–7.
75. Saito T, Muro T, Takeda H, Hyodo E, Ehara S, Nakamura Y, et al. Prognostic value of aortic valve area index in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2012;110(1):93–7.
76. Gamaza Chulián S, Díaz Retamino E, Carmona García R, Serrano Muñoz B, León Jiménez J, González Estriégana S, et al. Prognostic value of aortic valve area normalized to body size in native aortic stenosis. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2021;74(1):44–50.
77. Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff H V, Higano ST, Holmes DRJ. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation*. 2002;106(7):809–13.
78. Shiran A, Adawi S, Ganaeem M, Asmer E. Accuracy and reproducibility of left ventricular outflow tract diameter measurement using transthoracic when compared with transesophageal echocardiography in systole and diastole. *Eur J Echocardiogr J Work Gr Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2009;10(2):319–24.
79. Gaspar T, Adawi S, Sachner R, Asmer I, Ganaeem M, Rubinshtein R, et al. Three-dimensional imaging of the left ventricular outflow tract: impact on aortic valve area estimation by the continuity equation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am*

- Soc Echocardiogr. 2012;25(7):749–57.
80. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL, Kraft CD, Fujioka MC. Simplification of the Doppler continuity equation for calculating stenotic aortic valve area. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 1988;1(2):155–7.
 81. Okura H, Yoshida K, Hozumi T, Akasaka T, Yoshikawa J. Planimetry and transthoracic two-dimensional echocardiography in noninvasive assessment of aortic valve area in patients with valvular aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(3):753–9.
 82. Takeda S, Rimington H, Chambers J. The relation between transaortic pressure difference and flow during dobutamine stress echocardiography in patients with aortic stenosis. *Heart.* 1999;82(1):11–4.
 83. Bermejo J, García-Fernández MA, Torrecilla EG, Bueno H, Moreno MM, San Román D, et al. Effects of dobutamine on Doppler echocardiographic indexes of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(5):1206–13.
 84. Burwash IG, Thomas DD, Sadahiro M, Pearlman AS, Verrier ED, Thomas R, et al. Dependence of Gorlin formula and continuity equation valve areas on transvalvular volume flow rate in valvular aortic stenosis. *Circulation.* 1994;89(2):827–35.
 85. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(2):291–8.
 86. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gómez-Moreno P, García-Fernández MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):142–51.
 87. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander N.

- Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1043–8.
88. Bonow RO, Carabello B, de Leon ACJ, Edmunds LHJ, Fedderly BJ, Freed MD, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart. *Circulation*. 1998;98(18):1949–84.
 89. Braunwald E. En: *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 1007–76.
 90. Bohbot Y, Kubala M, Rusinaru D, Maréchaux S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C. Survival and Management of Patients With Discordant High-Gradient Aortic Stenosis: A Propensity-Matched Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(8):1672-4.
 91. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37(34):2645–57.
 92. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(6):1781–9.
 93. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(20):1865–73.
 94. Fougères E, Tribouilloy C, Monchi M, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, Pasquet A, et al. Outcomes of pseudo-severe aortic stenosis under conservative treatment. *Eur Heart J*. 2012;33(19):2426–33.
 95. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, Appleton CP, Yancy CW, Eichhorn EJ, et al.

- Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol.* 1995;75(2):191–4.
96. Monin J-L, Quéré J-P, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation.* 2003;108(3):319–24.
97. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(11):1191–229.
98. Rashedi N, Otto CM. Aortic stenosis: Changing disease concepts. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2015;23(2):59–69.
99. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation.* 2006;113(5):711–21.
100. Clavel M-A, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, et al. Validation of conventional and simplified methods to calculate projected valve area at normal flow rate in patients with low flow, low gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (True or Pseudo Severe Aortic Stenosis) study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(4):380–6.
101. Cueff C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F, et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart.* 2011;97(9):721–6.

102. Clavel M-A, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(12):1202–13.
103. Pibarot P, Dumesnil JG. Aortic stenosis suspected to be severe despite low gradients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):545–51.
104. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115(22):2856–64.
105. Adda J, Mielot C, Giorgi R, Cransac F, Zirphile X, Donal E, et al. 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;5(1):27–35.
106. 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;31(3):281–9.
107. Herrmann S, Störk S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, et al. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):402–12.
108. Mehrotra P, Jansen K, Flynn AW, Tan TC, Elmariah S, Picard MH, et al. Differential left ventricular remodelling and longitudinal function distinguishes low flow from normal-flow preserved ejection fraction low-gradient severe aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2013;34(25):1906–14.
109. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck AE, Devereux RB, Staal EM, Ray S, et al. Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular-arterial impedance and systolic function from the SEAS Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(4):390–9.

110. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka PA. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: Clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*. 2013;128(16):1781–9.
111. Itabashi Y, Shibayama K, Mihara H, Utsunomiya H, Berdejo J, Arsanjani R, et al. Significant Reduction in Mitral Regurgitation Volume Is the Main Contributor for Increase in Systolic Forward Flow in Patients with Functional Mitral Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Hemodynamic Analysis Using Echocardiography. *Echocardiography*. 2015;32(11):1621–7.
112. Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;123(8):887–95.
113. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: Insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):235–43.
114. Mohty D, Magne J, Deltreuil M, Aboyans V, Echahidi N, Cassat C, et al. Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: A cardiac catheterization study. *Circulation*. 2013;128(SUPPL.1):235–42.
115. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: Characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(1):55–66.
116. Dayan V, Vignolo G, Magne J, Clavel M-AA, Mohty D, Pibarot P. Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients With Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(23):2594–603.
117. Clavel M-A, Ennezat PV, Maréchaux S, Dumesnil JG, Capoulade R, Hachicha Z, et al. Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in

- patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):175–83.
118. Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Arazo PA, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2329–38.
119. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021;1–72.
120. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Clavel M-AA, Donal E, Vannan MA, et al. Outcomes of Patients with Asymptomatic Aortic Stenosis Followed Up in Heart Valve Clinics. *JAMA Cardiol*. 2018;3(11):1060–8.
121. Kang D-H, Jang JY, Park S-J, Kim D-H, Yun S-C, Song J-M, et al. Watchful observation versus early aortic valve replacement for symptomatic patients with normal flow, low-gradient severe aortic stenosis. *Heart*. 2015;101(17):1375–81.
122. Ozkan A, Hachamovitch R, Kapadia SR, Tuzcu EM, Marwick TH. Impact of aortic valve replacement on outcome of symptomatic patients with severe aortic stenosis with low gradient and preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2013;128(6):622–31.
123. Tarantini G, Covolo E, Razzolini R, Bilato C, Frigo AC, Napodano M, et al. Valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and left ventricular ejection fraction exceeding 0.50. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1808–15.
124. Saeed S, Vamvakidou A, Seifert R, Khattar R, Li W, Senior R. The impact of aortic valve replacement on survival in patients with normal flow low gradient severe aortic stenosis: a propensity-matched comparison. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging*. 2019;20(10):1094–101.

125. Hoffmann R, Flachskampf FA, Hanrath P. Planimetry of orifice area in aortic stenosis using multiplane transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(2):529–34.
126. 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;128(3):526–32.
127. Morelli S, De Castro S, Cartoni D, Perrone C, Beni S, Bernardo ML, et al. [Planar determination of the aortic valve area with transesophageal echocardiography with multiplanar probe in patients with aortic stenosis and insufficiency. Comparison with transthoracic Doppler echocardiography]. *G Ital Cardiol.* 1995;25(7):851–7.
128. Stoddard MF, Arce J, Liddell NE, Peters G, Dillon S, Kupersmith J. Two-dimensional transesophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis. *Am Heart J.* 1991;122(5):1415–22.
129. Klass O, Walker MJ, Olszewski ME, Bahner J, Feuerlein S, Hoffmann MHK, et al. Quantification of aortic valve area at 256-slice computed tomography: comparison with transesophageal echocardiography and cardiac catheterization in subjects with high-grade aortic valve stenosis prior to percutaneous valve replacement. *Eur J Radiol.* 2011;80(1):151–7.
130. Goland S, Trento A, Iida K, Czer LSC, De Robertis M, Naqvi TZ, et al. Assessment of aortic stenosis by three-dimensional echocardiography: an accurate and novel approach. *Heart.* 2007;93(7):801–7.
131. Saura D, de la Morena G, Flores-Blanco PJ, Oliva MJ, Caballero L, González-Carrillo J, et al. Aortic valve stenosis planimetry by means of three-dimensional transesophageal echocardiography in the real clinical setting: feasibility, reliability and systematic deviations. *Echocardiography.* 2015;32(3):508–15.

132. Jainandunsing JS, Mahmood F, Matyal R, Shakil O, Hess PE, Lee J, et al. Impact of three-dimensional echocardiography on classification of the severity of aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(4):1343–8.
133. Beneduce A, Capogrosso C, Moroni F, Ancona F, Falasconi G, Pannone L, et al. Aortic valve area calculation using 3D transesophageal echocardiography: Implications for aortic stenosis severity grading. *Echocardiography*. 2020;37(12):2071–81.
134. Feuchtner GM, Dichtl W, Friedrich GJ, Frick M, Alber H, Schachner T, et al. Multislice computed tomography for detection of patients with aortic valve stenosis and quantification of severity. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1410–7.
135. Feuchtner GM, Müller S, Bonatti J, Schachner T, Velik-Salchner C, Pachinger O, et al. Sixty-four slice CT evaluation of aortic stenosis using planimetry of the aortic valve area. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(1):197–203.
136. Clavel M-A, Malouf J, Messika-Zeitoun D, Araoz PA, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Aortic valve area calculation in aortic stenosis by CT and Doppler echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3):248–57.
137. Bennett CJ, Maleszewski JJ, Araoz PA. CT and MR imaging of the aortic valve: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2012;32(5):1399–420.
138. Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H, et al. Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):1–24.
139. Hamdan A, Wellnhofer E, Konen E, Kelle S, Goitein O, Andrada B, et al. Coronary CT angiography for the detection of coronary artery stenosis in patients referred for transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(1):31–41.

140. Annoni AD, Andreini D, Pontone G, Mancini ME, Formenti A, Mushtaq S, et al. CT angiography prior to TAVI procedure using third-generation scanner with wide volume coverage: feasibility, renal safety and diagnostic accuracy for coronary tree. *Br J Radiol.* 2018;91(1090):20180196.
141. Opolski MP, Staruch AD, Jakubczyk M, Min JK, Gransar H, Staruch M, et al. CT Angiography for the Detection of Coronary Artery Stenoses in Patients Referred for Cardiac Valve Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(9):1059–70.
142. Gohmann RF, Lauten P, Seitz P, Krieghoff C, Lücke C, Gottschling S, et al. Combined Coronary CT-Angiography and TAVI-Planning: A Contrast-Neutral Routine Approach for Ruling-out Significant Coronary Artery Disease. *J Clin Med.* 2020;9(6).
143. Yamamuro M, Tadamura E, Kubo S, Toyoda H, Nishina T, Ohba M, et al. Cardiac functional analysis with multi-detector row CT and segmental reconstruction algorithm: comparison with echocardiography, SPECT, and MR imaging. *Radiology.* 2005;234(2):381–90.
144. Mata-Mbemba D, Labani A, El Ghannudi S, Jeung M-Y, Ohlmann P, Roy C, et al. 320-row CT transcatheter aortic valve replacement planning with a single reduced contrast media bolus injection. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204145.
145. Ismail TF, Cheasty E, King L, Naaseri S, Lazoura O, Gartland N, et al. High-pitch versus conventional cardiovascular CT in patients being assessed for transcatheter aortic valve implantation: a real-world appraisal. *Open Hear.* 2017;4(2):e000626.
146. Woldendorp K, Bannon PG, Grieve SM. Evaluation of aortic stenosis using cardiovascular magnetic resonance: a systematic review & meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):45.
147. Reant P, Lederlin M, Lafitte S, Serri K, Montaudon M, Corneloup O, et al. Absolute assessment of aortic valve stenosis by planimetry using cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with transesophageal echocardiography,

- transthoracic echocardiography, and cardiac catheterisation. *Eur J Radiol.* 2006;59(2):276–83.
148. Bohbot Y, Renard C, Manrique A, Levy F, Maréchaux S, Gerber BL, et al. Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(5):e010356.
149. Caruthers SD, Lin SJ, Brown P, Watkins MP, Williams TA, Lehr KA, et al. Practical value of cardiac magnetic resonance imaging for clinical quantification of aortic valve stenosis: comparison with echocardiography. *Circulation.* 2003;108(18):2236–43.
150. Eichenberger AC, Jenni R, von Schulthess GK. Aortic valve pressure gradients in patients with aortic valve stenosis: quantification with velocity-encoded cine MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160(5):971–7.
151. Kwiecinski J, Chin CWL, Everett RJ, White AC, Semple S, Yeung E, et al. Adverse prognosis associated with asymmetric myocardial thickening in aortic stenosis. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging.* 2018;19(3):347–56.
152. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(12):1271–9.
153. Chen H, Zeng J, Liu D, Yang Q. Prognostic value of late gadolinium enhancement on CMR in patients with severe aortic valve disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol.* 2018;73(11):983.e7-983.e14.
154. Musa TA, Treibel TA, Vassiliou VS, Captur G, Singh A, Chin C, et al. Myocardial Scar and Mortality in Severe Aortic Stenosis. *Circulation.* 2018;138(18):1935–47.
155. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(11):1320–33.

156. Lee H, Park J-B, Yoon YE, Park E-A, Kim H-K, Lee W, et al. Noncontrast Myocardial T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance Predicts Outcome in Patients With Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(7):974–83.
157. Singh A, Horsfield MA, Bekele S, Khan JN, Greiser A, McCann GP. Myocardial T1 and extracellular volume fraction measurement in asymptomatic patients with aortic stenosis: reproducibility and comparison with age-matched controls. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging*. 2015;16(7):763–70.
158. McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, Kanal E, Davenport MS, Ellis JH, et al. Gadolinium Retention: A Research Roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates. *Radiology*. 2018;289(2):517–34.
159. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. *Circulation*. 2012;125(17):2138–50.
160. Gordon JB, Folland ED. Analysis of aortic valve gradients by transseptal technique: implications for noninvasive evaluation. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989;17(3):144–51.
161. GORLIN R, GORLIN SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. *Am Heart J*. 1951;41(1):1–29.
162. Segal J, Lerner DJ, Miller DC, Mitchell RS, Alderman EA, Popp RL. When should Doppler-determined valve area be better than the Gorlin formula?: Variation in hydraulic constants in low flow states. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(6):1294–305.
163. Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL, Thomas JD. Influence of orifice geometry and flow rate on effective valve area: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(5):1173–80.
164. Voelker W, Reul H, Nienhaus G, Stelzer T, Schmitz B, Steegers A, et al. Comparison of valvular resistance, stroke work loss, and Gorlin valve area for quantification of

- aortic stenosis. An in vitro study in a pulsatile aortic flow model. *Circulation*. 1995;91(4):1196–204.
165. Cochrane T, Kenyon CJ, Lawford P V, Black MM, Chambers JB, Sprigings DC. Validation of the orifice formula for estimating effective heart valve opening area. *Clin Phys Physiol Meas an Off J Hosp Phys Assoc Dtsch Gesellschaft fur Medizinische Phys Eur Fed Organ Med Phys*. 1991;12(1):21–37.
166. Chambers JB, Sprigings DC, Cochrane T, Allen J, Morris R, Black MM, et al. Continuity equation and Gorlin formula compared with directly observed orifice area in native and prosthetic aortic valves. *Br Heart J*. 1992;67(2):193–9.
167. Knott E, Reul H, Knoch M, Steinseifer U, Rau G. In vitro comparison of aortic heart valve prostheses. Part 1: Mechanical valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96(6):952–61.
168. Abbas AE, Pibarot P. Hemodynamic characterization of aortic stenosis states. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(5):1002–23.
169. Silva I, Salaun E, Côté N, Pibarot P. Confirmation of Aortic Stenosis Severity in Case of Discordance Between Aortic Valve Area and Gradient. *JACC Case Rep*. 2022;4(3):170–177.
170. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35–e71.
171. Redfors B, Pibarot P, Gillam LD, Burkhoff D, Bax JJ, Lindman BR, et al. Stress testing in asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2017;135(20):1956–76.
172. Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC, Bloch A. Value of exercise testing to evaluate the indication for surgery in asymptomatic patients with valvular aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*. 2002;11(2):204–9.

173. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I377-82.
174. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-279.
175. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):972-7.
176. Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, Ramires JA. Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: role of exercise testing. *Heart*. 2001;86(4):381-6.
177. Peidro R, Brión G, Angelino A. Exercise testing in asymptomatic aortic stenosis. *Cardiology*. 2007;108(4):258-64.
178. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1309-13.
179. Masri A, Goodman AL, Barr T, Grimm RA, Sabik JF, Gillinov AM, et al. Predictors of long-term outcomes in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular systolic function undergoing exercise echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):1-9.
180. Nakatsuma K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, et al. B-type natriuretic peptide in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2019;105(5):384-90.
181. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004;109(19):2302-8.

182. Henkel DM, Malouf JF, Connolly HM, Michelena HI, Sarano ME, Schaff H V., et al. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in patients with severe aortic stenosis: Characteristics and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2325–9.
183. Bohbot Y, de Meester de Ravenstein C, Chadha G, Rusinaru D, Belkhir K, Trouillet C, et al. Relationship Between Left Ventricular Ejection Fraction and Mortality in Asymptomatic and Minimally Symptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):38–48.
184. Nishimura S, Izumi C, Nishiga M, Amano M, Imamura S, Onishi N, et al. Predictors of Rapid Progression and Clinical Outcome of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *Circ J*. 2016;80(8):1863–9.
185. Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, Marechaux S, Tribouilloy C. Risk Stratification of Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Using Peak Aortic Jet Velocity: An Outcome Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):e006760.
186. Bohbot Y, Kowalski C, Rusinaru D, Ringle A, Marechaux S, Tribouilloy C. Impact of mean transaortic pressure gradient on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005850.
187. Kang D-H, Park S-J, Lee S-A, Lee S, Kim D-H, Kim H-K, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2020 Jan;382(2):111–9.
188. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001;104(18):2205–9.
189. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klar U, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1291–5.

190. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343–56.
191. Brown JM, O’Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):82–90.
192. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695–705.
193. Fatima B, Mohananeey D, Khan FW, Jobanputra Y, Tummala R, Banerjee K, et al. Durability Data for Bioprosthetic Surgical Aortic Valve: A Systematic Review. *JAMA Cardiol*. 2019;4(1):71–80.
194. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714–20.
195. O’Neill WW. Predictors of long-term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: report of the Mansfield Scientific Balloon Aortic Valvuloplasty Registry. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(1):193–8.
196. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006–8.
197. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597–607.
198. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al.

- Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187–98.
199. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;371(10):967–8.
200. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609–20.
201. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321–31.
202. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706–15.
203. Shah K, Chaker Z, Busu T, Badhwar V, Alqahtani F, Alvi M, et al. Meta-Analysis Comparing the Frequency of Stroke After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol*. 2018;122(7):1215–21.
204. Rahhab Z, Misier KR, Faquir N El, Kroon H, Ziviello F, Kardys I, et al. Vascular Complications after Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation : A Systematic Review and Meta-Analysis Vascular Complications after Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Struct Hear*. 2020;4(1):62–71.
205. Winter MP, Bartko P, Hofer F, Zbiral M, Burger A, Ghanim B, et al. Evolution of outcome and complications in TAVR: a meta-analysis of observational and randomized studies. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–9.
206. Manoharan G, Van Mieghem NM, Windecker S, Bosmans J, Bleiziffer S, Modine T, et al. 1-Year Outcomes With the Evolut R Self-Expanding Transcatheter Aortic

- Valve: From the International FORWARD Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(22):2326–34.
207. Möllmann H, Husser O, Blumenstein J, Liebetrau C, Dörr O, Kim WK, et al. Lower mortality in an all-comers aortic stenosis population treated with TAVI in comparison to SAVR. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):611–5.
208. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1–39.e14
209. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition.* Sep-Oct 1989;5(5):303–11.
210. Bech-Hanssen O, Wallentin I, Houltz E, Beckman Suurkula M, Larsson S, Caidahl K. Gender differences in patients with severe aortic stenosis: impact on preoperative left ventricular geometry and function, as well as early postoperative morbidity and mortality. *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg.* 1999;15(1):24–30.
211. Nitsche C, Koschutnik M, Kammerlander A, Hengstenberg C, Mascherbauer J. Gender-specific differences in valvular heart disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(3–4):61–8.
212. Jain R, Ammar KA, Kalvin L, Ignatowski D, Olet S, Tajik AJ, et al. Diagnostic accuracy of bicuspid aortic valve by echocardiography. *Echocardiography.* 2018;35(12):1932–8.
213. Strange G, Stewart S, Celermajer D, Prior D, Scalia GM, Marwick T, et al. Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(15):1851–63.

214. Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q, Maréchaux S, Tribouilloy C. Characteristics and Prognosis of Patients With Moderate Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(6):1–8.
215. B Bastos M, Schreuder JJ, Daemen J, Van Mieghem NM. Hemodynamic Effects of Transcatheter Aortic Valve Replacement for Moderate Aortic Stenosis With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(7):684–686.
216. Samad Z, Vora AN, Dunning A, Schulte PJ, Shaw LK, Al-Enezi F, et al. Aortic valve surgery and survival in patients with moderate or severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Eur Heart J.* 2016;37(28):2276–86.
217. Moon I, Kim M, Choi JW, Park JB, Hwang HY, Kim HK, et al. Early Surgery versus Watchful Waiting in Patients with Moderate Aortic Stenosis and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Korean Circ J.* 2020;50(9):791–800.
218. Spitzer E, Van Mieghem NM, Pibarot P, Hahn RT, Kodali S, Maurer MS, et al. Rationale and design of the Transcatheter Aortic Valve Replacement to UNload the Left ventricle in patients with ADvanced heart failure (TAVR UNLOAD) trial. *Am Heart J.* 2016;182:80–8.

11

ANEXOS

ANEXO I.

CONSENTIMIENTOS INFORMADOS DEL ESTUDIO (VERSIONES EN CASTELLANO Y GALLEGO)

HOJA DE INFORMACIÓN AL/LA PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DEL ESTUDIO: Valor de los ejes no estándar en la gradación ecocardiográfica de le estenosis aórtica (estudio VEREDICTO)

INVESTIGADOR: Pablo Pazos López

CENTRO: Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de _____.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio se está realizando en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que sean necesarias para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Vd. puede decidir no participar, o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Vd. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

La válvula aórtica es una de las más importantes del corazón. Regula la salida de sangre desde el corazón al resto del organismo. Con el envejecimiento y determinados factores (hipertensión diabetes, niveles altos de colesterol) la válvula aórtica puede engrosarse, calcificarse y como consecuencia estrecharse dificultando la salida de sangre del corazón. Este proceso es lo que conocemos como estenosis aortica. Cuando la estenosis aortica es importante (estenosis severa) pueden aparecer síntomas (falta de aire, dolor en el pecho, pérdida de conocimiento) que limitan la calidad de vida siendo en estos casos necesaria la cirugía (recambiar la válvula por una válvula artificial). Para diagnostica la presencia de estenosis aórtica se emplea la ecocardiografía. Se trata de una técnica sencilla que permite ver la válvula y evaluar el grado de estrechez mediante la técnica Doppler que mide la velocidad de la sangre a través de la válvula. A medida que la válvula se hace más estrecha la velocidad aumenta; a partir de una determinada velocidad la estenosis se considera severa. Diversos planos o vistas del corazón son empleados en ecocardiografía para medir con la técnica Doppler el grado de estenosis. Habitualmente se usa el

plano apical que consiste en ver el corazón colocando el transductor de ultrasonidos por debajo de la mamila izquierda. Existen otros planos de uso no habitual que podrían permitir evaluar la estenosis aortica con técnica Doppler como son el subcostal (por debajo del esternón), el supraesternal (por encima del esternón), o el paraesternal derecho (en la región derecha del torax junto al esternón). El Objetivo de este estudio es evaluar si estos planos son de utilidad en la valoración de la estenosis aórtica mediante ecocardiografía. Si alguno de estos planos permitiese evaluar la estenosis aortica mejor que el plano más utilizado en la actualidad (el apical) podríamos recomendar su empleo en todos los pacientes con estenosis aórtica para de este modo mejorar su estudio. Para ello necesitamos evaluar los planos ecocardiograficos no habituales en pacientes con estenosis aortica y establecer si son o no adecuados.

¿Por qué me ofrecen participar a min?

Las personas incluidas en el estudio presenta una estenosis aórtica de algún grado (de leve a severa). Si le ofrecen participar en este estudio es porque está dentro de una de estas categorías y no cumple ninguno de los criterios de exclusión, como son la presencia de fibrilación auricular, disfunción del corazón o la presencia de una disfunción importante de otra válvula además de la válvula aórtica. Se espera que participen más de 245 personas en este estudio.

¿En que consiste mi participación?

Si participa en este estudio le realizaremos un ecocardiograma más exhaustivo de lo habitual en el que evaluaremos la valvular aortica a través del plano habitual (apical) y de ter planos adicionales no habituales (subcostal, supraesternal y paraesternal derecho). Los datos de la ecocardiografía serán transferidos para su análisis a una base de datos. Recogeremos además de su historia clinica datos como la fecha de nacimiento, la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, colesterol elevado, tabaquismo), posibles enfermedades del corazón que padezca y los tratamiento que recibe. Es posible que contactemos telefónicamente con usted si necesitamos datos no disponibles en su historia clínica. La participación en el estudio no implica cambios en el plan de tratamiento ni en el seguimiento ni que va a recibir. Su participación tendrá una duración total estimada de 20 minutos. El promotor o el investigador pueden decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos de estudio.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación?

La ecocardiografía puede ser molesta en algunas personas al ser necesario apretar con firmeza el transductor de ultrasonidos sobre el pecho, abdomen y cuello para obtener imágenes adecuadas. Al emplear un protocolo basado en planos adicionales la prueba durará unos 5 minutos más de lo habitual.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Vd. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre la valoración de la estenosis aórtica mediante ecocardiografía. En el futuro, es posible que estos descubrimientos sean de utilidad para conocer mejor las enfermedades y quizás puedan beneficiar a personas como Vd., pero no se prevén aplicaciones inmediatas de ellos.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Vd. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. También podrá recibir los resultados de la ecocardiografía que se le practiquen si así lo solicita. Estos resultados pueden no tener una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, Ud. podrá acceder a sus datos, oponerse, corregirlos o cancelarlos, solicitando ante el investigador

Solamente el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

Sus datos serán recogidos y conservados hasta terminar el estudio de modo:

Codificados, que quiere decir que poseen un código con el que el equipo investigador podrá conocer a quien pertenece.

El responsable de la custodia de los datos *es el Dr Pablo Pazos López. Al acabar el estudio los datos serán anonimizados*

¿Existen intereses económicos en este estudio?

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio. Vd. no será retribuido por participar

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Puede contactar con el Dr Pablo en el teléfono 986811111 para más información.

Muchas Gracias por su colaboración

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio: Valor de los ejes no estándar en la gradación ecocardiográfica de le estenosis aórtica (estudio VEREDICTO)

Yo,.....

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Fdo.: El/la participante,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y Apellidos:

Nombre y Apellidos:

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTIGOS PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (para los casos en que el participante no puede leer/escribir)

El testigo imparcial ha de identificarse e ser una persona ajena al equipo investigador.

TÍTULO del estudio: Valor de los ejes no estándar en la gradación ecocardiográfica de le estenosis aórtica (estudio VEREDICTO)

Yo,....., como testigo imparcial, afirmo que en mi presencia:

- Se le leyó a..... la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se le entregó, y pudo hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendió que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accede a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presta libremente su conformidad para participar en este estudio.

Fdo.: El/la testigo,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos:

Nombre y Apellidos:

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio: Valor de los ejes no estándar en la gradación ecocardiográfica de le estenosis aórtica (estudio VEREDICTO)

Yo, _____, representante legal de _____

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que su participación es voluntaria, y que pueden retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.

Fdo.: El/la representante legal,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre e apellidos:

Nombre e apellidos:

Fecha:

Fecha:

FOLLA DE INFORMACIÓN AO/Á PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DO ESTUDO: Valor dos eixos non estándar na gradación ecocardiográfica da estenose aórtica (estudo VEREDICTO)

INVESTIGADOR: Pablo Pazos López

CENTRO: Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un **estudo de investigación** no que se lle invita a participar. Este estudo foi aprobado polo Comité de Ética da Investigación de Galicia

Se decide participar no mesmo, debe recibir información personalizada do investigador, **ler antes este documento** e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consúltalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudo é completamente **voluntaria**. Vd. pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación co seu médico nin á asistencia sanitaria á que Vd. ten dereito.

Cal é o propósito do estudo?

A válvula aórtica é unha das máis importantes do corazón. Regula a saída do sangue do corazón ao resto do organismo. Co envellecemento e determinados factores (diabetes, hipertensión, colesterol alto) a válvula aórtica podese engrosar, calcificar e, en consecuencia, estreitar dificultando a saída do sangue do corazón. Este proceso coñécese como estenose aórtica. Cando a estenose aórtica é importante (estenose grave) produce síntomas (falta de aire, dor no peito, perda de conciencia), que limitan a calidade de vida sendo nestes casos necesaria a cirurxía (substituír a válvula por unha artificial ou prótese). A ecocardiografía emprégase para diagnosticar a presenza de estenosis aórtica. Esta é unha técnica sinxela que permite a visualización da válvula e avaliar o grao de estreitamento pola técnica Doppler, que mide velocidade do sangue a través da válvula. A medida que a válvula vólvese máis estreita a velocidade aumenta. A partir dunha determinada velocidade, a estenose considérase severa. Varios planos ou vistas do corazón úsanse na ecocardiografía para medir o grao de estenosis coa técnica Doppler. O plano apical adóitase utilizar para ver o corazón colocando o transdutor de ultrasóns debaixo da mamila esquerda. Hai outros planos de uso non habitual que permiten avaliar a estenosis aórtica coa técnica Doppler, como o subcostal (por baixo do esterno), o suprasternal (por riba do esterno) ou o parasterno dereito (na zona dereita do esterno). O obxectivo deste estudo é avaliar se estes planos son útiles na avaliación da estenosis aórtica por ecocardiografía. Se algún destes planos permite que a estenose aórtica se avalíase mellor que o máis usado (o apical), poderíamos recomendar o seu uso en todos os pacientes con estenosis aórtica para mellorar o seu estudo. Para iso necesitamos avaliar os planos ecocardiográficos non habituais en pacientes con estenosis aórtica e establecer se son ou non adecuados.

Por que me ofrecen participar a min?

As persoas no estudo teñen unha estenosis aórtica dalgún grao (leve a severa). Se se ofrece a participar neste estudo, é porque se atopa dentro dunha destas categorías e non cumpre ningún dos criterios de exclusión, como a presenza de fibrilación auricular, a disfunción do corazón ou a presenza dunha importante disfunción doutra válvula ademais de válvula aórtica. Prevese que 245 persoas participen neste estudo.

En que consiste a miña participación?

Se participa neste estudo realizamos un ecocardiograma máis completo que o habitual no que evaluaremos a válvula aórtica polo plano habitual (apical) e outros planos adicionais non habituais (subcostal, suprasternal e parasternal dereito). Os datos da ecocardiografía serán transferidos para a súa análise nunha base de datos. Ademais da súa historia clínica, recompilaremos datos como a data de nacemento, a presenza de factores de risco cardiovascular (hipertensión, diabetes, colesterol alto, tabaco), enfermidades cardíacas coñecidas e o tratamento que recibe. Podemos contactarlle por teléfono se necesitamos datos non dispoñibles no seu historial médico. A participación no estudo non implica cambios no plan de tratamento nin no seguimento que recibirá. A túa participación terá unha duración total estimada de 20 minutos. O patrocinador ou investigador poderá decidir completar o estudo antes do esperado ou interromper a participación debido á aparición dunha nova información relevante, por motivos de seguridade ou por incumprimento dos procedementos de estudo.

Que molestias ou inconvenientes ten a miña participación?

A ecocardiografía pode ser molesta nalgunhas persoas xa que é necesario apretar firmemente o transdutor de ultrasóns no peito, o abdome e o pescozo para obter unha imaxe adecuada. Ao usar un protocolo baseado en planos adicionais, a proba durará uns 5 minutos máis que o habitual.

Obterei algún beneficio por participar?

Non se espera que obteña beneficio directo de participar no estudo. A investigación ten como obxectivo descubrir aspectos descoñecidos ou pouco claros da avaliación da estenose aórtica por ecocardiografía. No futuro, é posible que estes descubrimentos sexan útiles para unha mellor comprensión das enfermidades e poidan beneficiar a persoas coma vostede, pero non hai aplicacións inmediatas para eles.

Recibirei a información que se obteña do estudo?

Se o desexa, recibirá un resumo dos resultados do estudo. Tamén poderá recibir os resultados da ecocardiografía que se lle entrega se o solicita. Estes resultados poden non ter unha interpretación clara, polo tanto, se desexa telo, deben ser discutidos co médico do estudo.

Publicaranse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán remitidos a publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos participantes.

Como se protexerá a confidencialidade dos meus datos?

O tratamento, comunicación e cesión dos seus datos farase conforme ao disposto pola Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal. En todo momento, Vd. poderá acceder aos seus datos, opoñerse, corrixilos ou cancelalos, solicitando ante o investigador.

So equipo investigador, e as autoridades sanitarias, que teñen deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos polo estudo. Poderase transmitir a terceiros información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección dos datos equivalente, como mínimo, ao esixido pola normativa do noso país.

Os seus datos serán recollidos e conservados até rematar o estudo de modo:

- **Codificados**, que quere dicir que posúen un código co que o equipo investigador poderá coñecer a quen pertencen.

O responsable da custodia dos datos é o Dr Pablo Pazos López. Ao rematar o estudo os datos serán anonimizados.

Existen intereses económicos neste estudo?

O investigador non recibirá unha compensación específica pola dedicación ao estudo.

Non se lle pagará por participar

Como contactar co equipo investigador deste estudo?

Pode contactar co Dr Pablo no 986811111 para obter máis información.

Moitas grazas pola súa colaboración.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO do estudo: Valor dos eixos non estándar na gradación ecocardiográfica da estenose aórtica (estudo VEREDICTO)

Eu, _____

- Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con _____ e facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podó retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para participar neste estudo.

Asdo.: O/a participante,

Asdo.:O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos:

Nome e apelidos:

Data:

Data:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTEMUÑAS PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN (para os casos no que o participante non pode ler/escribir)

A testemuña imparcial terá que identificarse e ser una persoa allea ao equipo investigador.

TÍTULO do estudo: Valor dos eixos non estándar na gradación ecocardiográfica da estenose aórtica (estudo VEREDICTO)

Eu, _____, como testemuña imparcial, afirmo que na miña presenza:

- Se lle leu a _____ a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se lle entregou, e puido facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprende que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos seus coidados médicos.
- Accede a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presta libremente a súa conformidade para participar neste estudo.

Asdo.: O/a testemuña,

Asdo.:O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos:

Nome e apelidos:

Data:

Data:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO do estudo: Valor dos eixos non estándar na gradación ecocardiográfica da estenose aórtica (estudo VEREDICTO)

Eu, _____, representante legal de _____

- Lin a folia de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con: _____ e facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprendo que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercute nos seus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folia de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para que participe neste estudo.

Asdo.: O/a representante legal,

Asdo.:O/a investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos:

Nome e apelidos:

Data:

Data:

ANEXO II.

**ARTÍCULO CIENTÍFICO CON LOS RESULTADOS
PRINCIPALES DE ESTA TESIS**

Value of non-apical echocardiographic views in the up-grading of patients with aortic stenosis

Pablo Pazos-López^a, Emilio Paredes-Galán^a, Jesús Peteiro-Vázquez^b, Elena López-Rodríguez^a, Cristina García-Rodríguez^a, Raquel Bilbao-Quesada^a, Elisa Blanco-González^a, Carina González-Ríos^a, Francisco Calvo-Iglesias^a and Andrés Íñiguez-Romo^a

^aDepartment of Cardiology, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain; ^bDepartment of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, CIBERCV, Universidad de A Coruña, A Coruña, Spain

ABSTRACT

Purpose. Echocardiography assessment from apical five-chamber view (A5CV) is the standard technique for aortic stenosis (AS) grading. Data on non-apical views, such as right parasternal (RPV), subcostal (SCV) and suprasternal notch (SSNV), is scarce and constitutes the aim of our study. **Methods.** We designed an observational study that included patients with AS recruited prospectively in whom the stenosis was graded by echocardiography from A5CV and non-apical view. The value of non-apical views in up-grading the stenosis severity (primary objective), the prognostic relevance of such reclassification and the feasibility and reproducibility of non-apical views assessment (secondary objectives) was evaluated. **Results.** Feasibility of AS appraisal from RPV, SCV and SSNV was 78%, 81% and 56%, respectively (SCV vs SSNV, $p = .009$). AS were up-graded from non-apical views according to peak gradient, mean gradient, area and indexed area by 24%, 17%, 24% and 22%, respectively ($p < .0001$). Non-apical views reclassified from non-severe to severe AS, from low gradient severe to high gradient severe AS and from non-critical to critical AS 19%, 23% and 3% of cases ($p < .0001$). The 4-years hard cardiac events rate was 41% in patients with non-severe AS, 67% in patients with severe AS from non-apical views, 68% in patients with severe AS from A5CV and 80% in patients with severe AS from A5CV and non-apical views ($p < .001$). Reproducibility of AS evaluation from non-apical views was fair to excellent (intraclass correlation coefficients: SSNV = 0.44, RPV = 0.61, SCV = 0.92). **Conclusion.** Assessment of AS from non-apical views is feasible, reproducible and valuable over A5CV; its use is encouraged.

ARTICLE HISTORY

Received 10 December 2020
Revised 5 July 2021
Accepted 8 July 2021

KEYWORDS

Aortic stenosis; echocardiography; non-apical echocardiographic views; right parasternal echocardiographic view; subcostal echocardiographic view; suprasternal notch echocardiographic view

Introduction

Aortic stenosis (AS) is the most frequent valve disease in western countries with a prevalence significantly increased in the elderly population (≥ 75 years; 10–15%) [1]. In its most advanced stage (severe AS), this pathology leads to the development of symptoms and/or left ventricular (LV) systolic dysfunction, both well-known markers of increased mortality [2,3] that set the indication for intervention [4]. Transthoracic echocardiography (TTE) is considered nowadays the main imaging technique for the diagnosis of AS due to high availability, safety, low cost, and excellent capacity to evaluate aortic valve (AV) morphology (number of leaflets, calcification extent) and function. Grading of AS by TTE is based on Continuous Wave Doppler assessment (CWDa) of transvalvular peak gradient (PG), mean gradient (MG) as well as AV area (AVA), calculated by the continuity equation [5], and AVA indexed to the body surface (AVA index). The accuracy of those measurements relies on an adequate alignment of the ultrasound beam with the systolic flow through the valve. Non-parallel alignment results

in underestimation of gradients and overestimation of area, leading to misclassification of the stenosis and, therefore, inadequate management of patients. The apical five-chamber view (A5CV) is the standard for CWDa of the AV in most echocardiography laboratories. Despite the recommendation of scientific societies [6] to use additional non-apical views, such as right parasternal (RPV), subcostal (SCV) and suprasternal notch (SSNV), data on their incremental value over the A5CV is scarce [7–9]. The primary objective of this study is to determine, in a contemporary cohort of patients with AS, the value of non-apical views in up-grading the severity of the stenosis. The prognostic relevance of such reclassification, as well as the feasibility and reproducibility of non-apical views-CWDa, were also evaluated as secondary objectives.

Materials and methods

We designed a prospective observational study that included consecutive patients (either admitted or outpatients),

CONTACT Pablo Pazos López  pablo.pazos.lopez@sergas.es  Department of Cardiology, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Estrada de Clara Campoamor 341, Vigo 36213, Spain

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2021 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

referred to the cardiac imaging unit of our institution (Hospital Álvaro Cunqueiro; a tertiary center) for a TTE examination, with at least a mild AS (defined as a combination of degenerative valve structure plus a PG from A5CV ≥ 25 mmHg). In order to warrant the maximal precision in CWDa of the stenosis, the presence of the following conditions, related to inaccurate assessment of transvalvular gradients, were considered exclusion criteria.

- LV systolic dysfunction (ejection fraction; LVEF $<50\%$); because pump dysfunction may lead to a low flow state and, as a consequence, an underestimation of gradients.
- Coexistence of an additional significant valvular disease (graded $\geq 3/4$); due to its potential influence in transvalvular flow and left ventricular dynamic function that may cause imprecise gradients appraisal (i.e. overestimation in severe aortic regurgitation, underestimation in severe mitral stenosis or insufficiency).
- Irregular rhythms (i.e. atrial fibrillation or frequent extrasystoles); may cause substantial beat-to-beat stroke volume variations and lack of accuracy in gradients evaluation.
- Evidence of supralvular or subvalvular stenosis (either fixed or dynamic).

The study protocol consisted of a comprehensive TTE and a clinical follow-up after imaging. TTE was performed by a single certified echocardiographer (P.P.L.), using dedicated cardiology ultrasound machines (Philips IE33 and Philips EPIQ7, Andover, MA, USA) provided with an imaging probe (X5-1, Andover, MA, USA; 3,040 elements with microbeamforming, 1–5 MHz extended operating frequency range). A blind probe was not employed for CWDa. LV volumes and LVEF were estimated by the biplane method of disks (modified Simpson’s rule) and LV mass by the Devereux formula [10]. LV outflow tract (LVOT) diameter was measured from parasternal long-axis view in mid-systole at the level of the aortic annulus. LVOT velocity-time integral (VTI) was calculated with Pulsed Wave Doppler (PWD) from A5CV, locating a sample volume at the same position or displaced 0.5–1 cm towards the LV, when needed, to obtain an adequate laminar flow curve. CWDa was used to obtain gradients and VTI across the AV. Different patient positions were selected to optimize evaluation from every view: left lateral decubitus with the left arm extended under the head for A5CV, supine decubitus with the knees bent while taking a deep inspiration for SCV, supine decubitus with the neck extended for SSNV, and right lateral decubitus with the right arm extended under the head, for RPV. Sample volume alignment was done visually, with Color Doppler assistance in order to

determine the direction of flow in the 2D plane. Attention was paid to minimize the intercept angle between the ultrasound beam and the systolic flow through the valve in every view; slight corrections over the initial position were tested in order to assure measurement of the highest velocity. For RPV-CWDa, the probe was placed in the second and third intercostal spaces at the right sternal edge; the site with better values was finally selected. When tricuspid regurgitation was present, pre-ejection time (from the onset of QRS complex on ECG to the onset of ejection on the spectral CWDa signal) and total ejection time (from the onset to the end of ejection on the spectral CWDa signal) were quantified from SCV and A5CV, and both were compared in order to avoid the inclusion of the regurgitant flow. Measures over three cardiac cycles were averaged. AVA was assessed through the continuity equation ($AVA = [0.785 \times LVOT^2 \times LVOT-VTI]/AV-VTI$). AS severity was classified by gradients, AVA and composite criteria of both according to current guidelines (Table 1) [6]. Low gradient severe AS was defined as AVA <1 cm² with PG <64 mmHg and MG <40 mmHg. AS was considered critical if AVA ≤ 0.75 cm² with either PG ≥ 81 mmHg or MG ≥ 50 mmHg [11].

Demographic, medical data and follow-up were acquired by review of hospital databases, medical records, death certificates and telephone interviews when considered necessary. The selected follow-up endpoint was a composite of the main AS-related events; all-cause death, cardiovascular (CV) hospitalization (due to heart failure, acute coronary syndrome, syncope or stroke) and AV intervention.

The study was approved by the local Research Ethics Committee and performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Patients gave written informed consent prior to enrolment.

Limited data about AS assessment from non-apical views was available at the time of the study design development. Taking into account the results of the paper by Monchy CC et al. [7], in which 30% of non-severe AS were up-graded from a non-apical view (right parasternal), and considering that those investigators had used a blind probe to measure transvalvular gradients, we predicted a 20% upward reclassification of AS initially categorized as non-severe from A5CV, after non-apical views evaluation in our study. Selecting an alpha level of 0.05 and a statistical power of 90%, a minimum sample size of 218 patients was estimated. We projected a 1-year period (from mid-September 2015 to mid-September 2016) to reach the desired number of recruitments.

Categorical data were summarized as frequencies and percentages and continuous variables as mean \pm standard deviation. Difference in gradients, AVA and grades of AS

Table 1. AS classification according to gradients and AVA.

	Mild	Moderate	Non-severe	Severe low gradient	Severe high gradient	Severe non critical*	Critical
PG (mmHG)	<36	36–63	<64	<64	≥ 64	<81	≥ 81
MG (mmHg)	<20	20–39	<40	And <40	Or ≥ 40	And <50	Or ≥ 50
AVA (cm ²)	>1.5	1.5–1	>1	Plus <1	Plus <1	Plus ≤ 0.75	Plus ≤ 0.75
AVA index (cm ² /m ²)	>0.85	0.85–0.6	≥ 0.6				

*Or with AVA 0.99–0.76 cm².

between views were compared by 2-tailed unpaired Student t , χ^2 and Fisher tests as appropriate. A second investigator (E.P.G.) re-scanned 20 random cases; CWD maximum velocity from A5CV and non-apical views was the selected parameter to evaluate the interobserver agreement. Intraclass correlation coefficients (ICC) and Bland–Altman plots were used in this regard. The patient's survival free of the endpoint of interest, according to the AS severity from A5CV and non-apical views, was estimated by the Kaplan–Meier method and survival curves were compared with the log-rank test. Data was stored online in p-investiga[®] database management system (Galaxia Empírica S.L, Moaña, Spain). Analyses were performed using SPSS 15.0[®] (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

Results

The flow chart in Figure 1 illustrates patient population and subgroup analysis. 269 patients were included in the study. Clinical characteristics, echocardiographic measurements and valve findings are displayed in Table 2. 118 (44%) were females and the mean age was 76 ± 9 years. Hypertension was the most prevalent cardiovascular risk factor (79%). 22 patients (8%) had a prior myocardial infarction and 42 (16%) a percutaneous or surgical coronary revascularization. The aortic valve was trileaflet in nearly $3/4$ of patients and

severely calcified (extensive thickening of the leaflets with increased echogenicity and acoustic shadow) in $1/2$. The presence of additional left valve disease was rare (moderate aortic regurgitation: 6%, moderate mitral regurgitation: 2%).

CWDa from A5CV could be performed in all participants, whereas it was feasible from RPV, SCV, and SSV in 209 (78%), 217 (81%) and 152 (56%) cases, respectively (SCV vs SSV, $p = .009$). CWDa was achieved from at least one non-apical view in 263 patients (98%) and from all of them in 98 (36%). Gradients and AVA from A5CV and RPV did not differ significantly; conversely, both views showed higher gradients and lower estimated AVA compared to SCV and SSV ($p < .0001$). This observation was also noted between SCV and SSV (Table 3). Interestingly, in patients with CWDa available from all views, the maximum PG, MG as well as the smallest AVA was present in a non-apical view in 51%, 51% and 54% of cases, respectively. RPV accounted for the majority of better values (80%, 80% and 87%).

Table 4 shows AS classification according to gradients and AVA obtained from A5CV and best values of the available non-apical views in each case ($n = 263$). AS was categorized as mild or moderate in 178 (68%), 206 (78%), 189 (72%) and 170 (65%) patients following PG, MG, AVA and AVA index from A5CV. Non-apical views-CWDa increased severity in 42/178 (24%), 34/206 (17%), 46/189 (24%) and

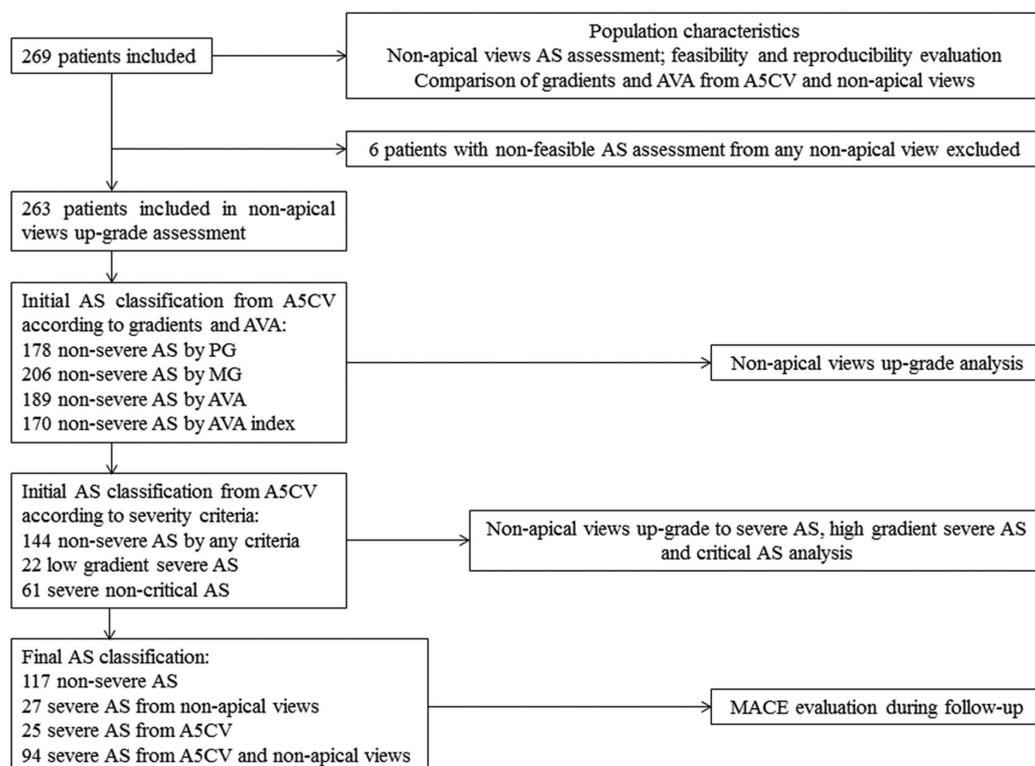


Figure 1. Flow diagram of patient population in the study. AVA: aortic valve area; A5CV: apical five-chamber view; AS: aortic stenosis; PG: peak gradient; MG: mean gradient; AVA: aortic valve area; AVA index: aortic valve area indexed to body surface area; MACE: major adverse cardiovascular events.

37/170 (22%) cases (green cells), respectively ($p < .0001$ for all reclassifications). A total of 144/263 patients did not fulfil any criteria of severe AS (gradients or AVA) after an initial A5CV evaluation; 49 of those moved towards a higher grade of stenosis, by at least one criterion, from non-apical views (34% “global up-grade”; examples are displayed in Figure 2). Analyzing non-apical views separately (Table S1; Supplement material), RPV demonstrated the best performance (global up-grade: 46/113 = 41%). Figures of SCV were modest (global up-grade: 10/118 = 8%). Just 1/85 cases was up-graded from SSNV.

Table 5 depicts AS sort by severity. At least one severity criteria were fulfilled in 45% of patients (119/263) from A5CV-CWDa. This percentage rose to 56% (146/263) after the addition of non-apical views-CWDa ($p < .0001$). Diagnosis of low gradient severe AS and critical AS was established in 22/263 (8%) and 13/263 (5%) patients from A5CV, respectively. Reclassification to high gradient severe

AS was observed in 5/22 (23%) cases of the former subgroup and 8 patients turned into critical AS (final diagnosis 21/263; 62% relative increase in the latter subgroup) after non-apical views evaluation ($p < .0001$). Individually assessment of non-apical views revealed that RPV was superior to SCV and SSNV (Table S2; Supplement material).

Inter-observer reproducibility of CWD maximum velocity from A5CV and SCV was excellent (A5CV-ICC = 0.94, SC-ICC = 0.92), good from RPV (ICC = 0.61), and fair from SSNV (ICC = 0.44). This data was reinforced by Bland-Altman plots analysis (Figure S1; Supplement material), which confirmed that most differences in pairs of measurements were inside the confidence interval of agreement in A5CV and non-apical views.

A total of 226/263 (85.9%) patients reached 4 years of follow-up (158 had at least an event and 68 did not during this time period). As the recruitment period extended for 1 year, participants followed <3 years (only 1/263 (0.4%); 30 months) were considered lost to follow up. The remaining 36/263 (13.7%) patients reached 3 years of follow-up. The total number of events at 4 years was 205, including 91 AV interventions (91/205 = 44%; 63 surgical AV replacements, 25 percutaneous AV replacements, 3 valvuloplasties), 61 CV hospitalizations (61/205 = 30%), 53 deaths (53/205 = 26%). Figure 3 shows survival curves according to AS severity classification from A5CV and non-apical views. The 4-year composite endpoint rate was 41% in patients without severe AS from A5CV and non-apical views (group 1), 67% in patients with severe AS from non-apical views but not from A5CV (group 2), 68% in patients with severe AS from

Table 2. Clinical characteristics, echocardiographic measurements and valve findings ($n = 269$).

Clinical characteristics	
Females (%)	118 (44%)
Age (years)	76 ± 9
BMI (Kg/m ²)	30 ± 5
BSA (m ²)	1.8 ± 0.2
HTN	213 (79%)
DM	90 (34%)
Dyslipidaemia	190 (71%)
Smoking history	69 (26%)
Prior MI	22 (8%)
Prior PCI	30 (11%)
Prior CABG	18 (7%)
Stroke/TIA	15 (6%)
2D echo measurements	
LVDVol index (ml/m ²)	57 ± 15
LVSVol index (ml/m ²)	21 ± 7
SVol index (ml/m ²)	55 ± 15
LVEF (%)	63 ± 7
LVMass index (g/m ²)	125 ± 38
LAVol index (ml/m ²)	39 ± 14
AAo index (cm/m ²)	1.9 ± 0.4
Valve findings	
Trileaflet AV	200 (74%)
Bicuspid AV	14 (5%)
Indeterminate AV*	55 (20%)
Severe AV calcification	136 (51%)
Moderate AV regurgitation	15 (6%)
Moderate MV regurgitation	4 (2%)
Mild MV stenosis	4 (2%)

BMI: body mass index; BSA: body surface area; HTN: hypertension; DM: diabetes mellitus; MI: myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; CABG: coronary artery bypass grafting; TIA: transit ischemic attack; LVDVol index: left ventricular diastolic volume indexed to BSA; LVSVol index: left ventricular systolic volume indexed to BSA; SVol index: stroke volume indexed by BSA; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVMass index: left ventricular mass indexed to BSA; LAVol index: left atrial volume indexed to BSA; AAo index: ascending aorta diameter indexed to BSA; AV: aortic valve; MV: mitral valve *number of cusps could not be assessed due to severe calcification or poor acoustic window.

Table 4. AS classification according to gradients and AVA from A5CV and best values of the available non-apical views in each case ($n = 263$).

	Apical five-chamber view		
	Mild AS	Moderate AS	Severe AS
Non-apical views			
PG			
Mild AS	41 (66%)	25 (22%)	3 (4%)
Moderate AS	20 (32%)	70 (60%)	30 (35%)
Severe AS	1 (2%)	21 (18%)	52 (61%)
MG			
Mild AS	48 (72%)	25 (18%)	1 (2%)
Moderate AS	17 (25%)	99 (71%)	23 (40%)
Severe AS	2 (3%)	15 (11%)	33 (58%)
AVA			
Mild AS	54 (74%)	17 (15%)	3 (4%)
Moderate AS	17 (23%)	72 (62%)	15 (20%)
Severe AS	2 (3%)	27 (23%)	56 (76%)
AVA index			
Mild AS	46 (73%)	18 (17%)	5 (5%)
Moderate AS	15 (24%)	69 (65%)	12 (13%)
Severe AS	2 (3%)	20 (19%)	76 (82%)

Grading of AS: see Table 1. Green cells mark an up-grade in severity from mild to moderate or severe AS and from moderate to severe AS by adding data from non-apical views.

Table 3. PG, MG, and AVA from A5CV and non-apical views.

	A5CV ($n = 269$)	RPV ($n = 209$)	SCV ($n = 217$)	SSNV ($n = 152$)	p -Value
PG (mmHg)	54 ± 23	54 ± 25	38 ± 20	17 ± 13	<.0001*
MG (mmHg)	30 ± 14	30 ± 15	21 ± 12	9 ± 8	<.0001*
AVA (cm ²)	1.29 ± 0.49	1.27 ± 0.54	1.61 ± 0.67	2.59 ± 1.11	<.0001*
AVA index (cm ² /m ²)	0.73 ± 0.28	0.71 ± 0.29	0.91 ± 0.37	1.47 ± 0.61	<.0001*

* p -Value for the comparison of A5CV vs SCV, A5CV vs SSNV, RPV vs SCV, RPV vs SSNV and SCV vs SSNV.

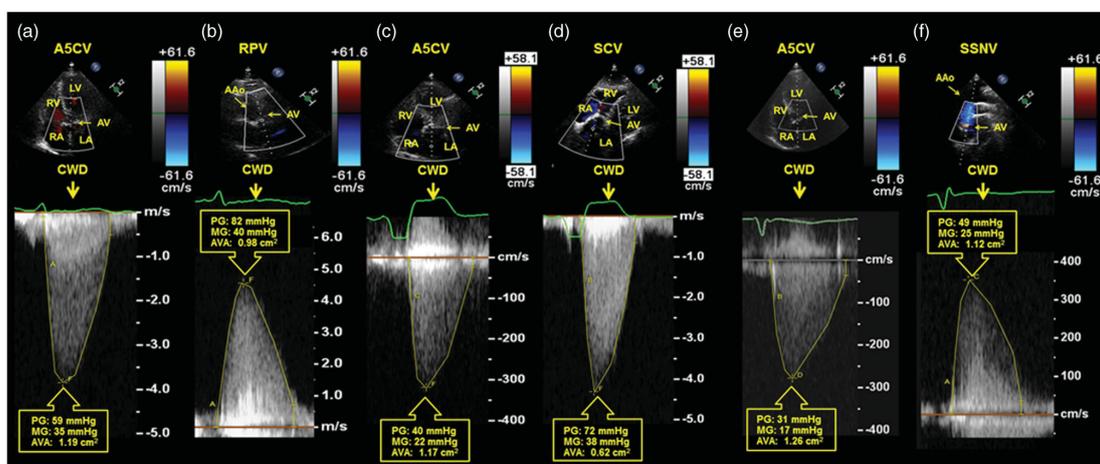


Figure 2. Examples of AS reclassification after CWDa from non-apical views. (a, b) CWDa from A5CV (a) demonstrates moderate AS by gradients and AVA criteria. After RPV-CWDa (b), severity was reached; (c, d) up-grading from moderate (c: A5CV-CWDa) to severe AS after SCV-CWDa (d); (e, f) discrepancy in AS category between gradients (mild AS) and AVA (moderate AS) criteria from A5CV (e). Consistency in grade is achieved after SSNV-CWDa (f). A5CV: apical five-chamber view; RPV: right parasternal view; SCV: subcostal view; SSNV: suprasternal notch view; RV: right ventricle; RA: right atrium; LV: left atrium; AAO: ascending aorta; AV: aortic valve; CWD: Continuous Wave Doppler; PG: peak gradient; MG: mean gradient; AVA: aortic valve area.

Table 5. Severe AS from A5CV and best values of the available non-apical views in each case (n = 263).

	Apical five-chamber view		
	AS severity by at least one criterion		
	Non-severe		Severe
Non-apical views			
Non-severe	117 (81%)		25 (21%)
Severe	27 (19%)		94 (79%)
	AS severity by AVA and gradients		
	Non-severe	Severe low gradient	Severe high gradient
Non-severe	160 (85%)	4 (18%)	14 (27%)
Severe low gradient	13 (7%)	13 (59%)	7 (13%)
Severe high gradient	16 (8%)	5 (23%)	31 (60%)
	AS severity by AVA, gradients and critical definition		
	Non-severe	Severe non-critical	Critical
Non-severe	160 (85%)	18 (29%)	0
Severe non-critical	27 (14%)	37 (61%)	7 (54%)
Critical	2 (1%)	6 (10%)	6 (46%)

Grading of AS: see Table 1. Green cells mark an up-grade in severity from non-severe to severe AS, from severe low-gradient to severe high-gradient AS or from non-critical to critical AS by adding data from non-apical views.

A5CV but not from non-apical views (group 3), and 80% in patients with severe AS from A5CV and non-apical views (group 4) ($p < .0001$). The occurrence of the individual components of the primary endpoint per group of AS severity was as follows:

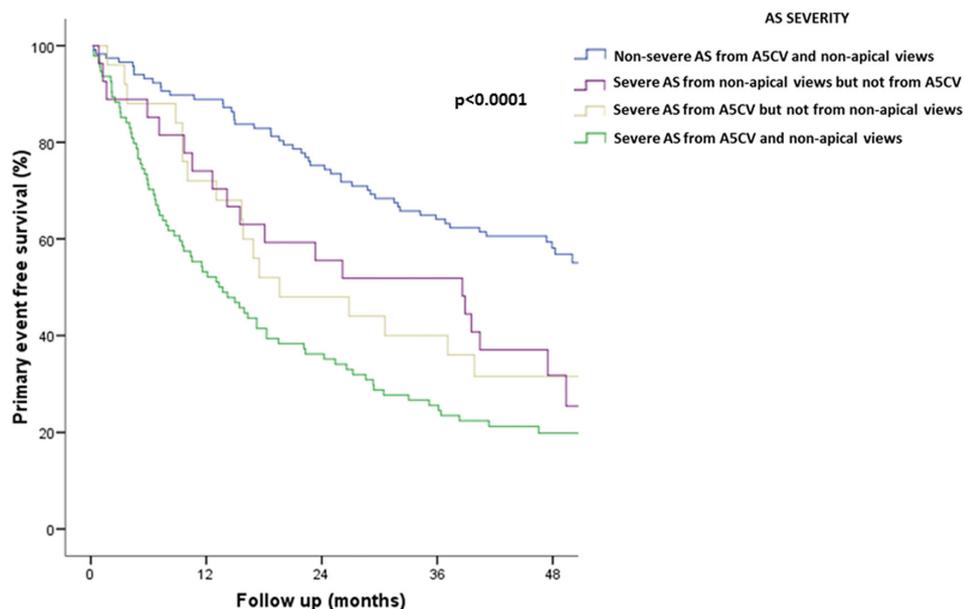
- AV intervention. Group 1: 13%, group 2: 41%, group 3: 48%, group 4: 56% ($p < .0001$).
- CV hospitalizations. Group 1: 23%, group 2: 30%, group 3: 32%, group 4: 19% ($p = .46$).
- Death. Group 1: 20%, group 2: 19%, group 3: 20%, group 4: 21%, ($p = .99$).

Discussion

Accurately grading of AS is crucial in order to warrant adequate management of the disease. Underestimation of

the stenosis may carry severe consequences; inappropriate schedule of follow-up visits and imaging tests, incorrect appraisal of symptoms (moreover in an elderly population in whom clinical interview may be challenging) and delayed surgical or percutaneous intervention planning, which may worsen patient’s prognosis. Evaluation of AS by TTE relies on A5CV due to its very high feasibility and satisfactory accuracy. However, sonographers should bear in mind that non-apical views may be helpful. Our study has demonstrated that an approach based on CWDa from all available views is both feasible and useful.

In the vast majority of our population, CWDa from at least one extra non-apical view was achieved. The rate of RPV-CWDa feasibility (78%) was similar to the ones reported in published papers (80–85%) [7–9]. There is a lack of data in the literature about the use of CWDa of AS from SCV; to the best of our knowledge, no studies have



Non-severe AS from A5CV and non-apical views	117	104	88	74	46
Severe AS from non-apical views but not from A5CV	27	20	15	14	6
Severe AS from A5CV but not from non-apical views	25	18	12	10	5
Severe AS from A5CV and non-apical views	94	50	34	24	11

Figure 3. Kaplan–Meier survival curves stratified according to AS classification from A5CV and non-apical views. AS: aortic stenosis; A5CV: apical five-chamber view.

systematically tested this view before. In our series, SCV-CWDA showed the highest practicability among non-apical views (81%). In contrast, CWDA from SSNV could be performed just in 58% of patients; despite this low feasibility, it was higher than prior experiences (<50%) [8]. This finding might be explained by technical issues. Correct alignment of the ultrasound beam with the aortic flow from the suprasternal notch is challenging; on the one hand, by the imbalance between the echo probe width and the anatomical site size and, on the other hand, by a poor acoustic window in most advanced age patients.

In terms of gradients and AVA, RPV emerged as the best non-apical view in our study; however, we could not demonstrate the superiority of this view over A5CV as communicated by other investigators [7–9]. We hypothesize as a potential cause for this discrepancy the use of an imaging probe instead of a blind probe, selected to measure trans-aortic gradients in preceding research. It is well known that, due to its small dimension, a blind probe owns higher maneuverability than an imaging probe, moreover in limited locations such as the intercostal spaces. This feature allows a wider angulation and, therefore, the possibility to obtain a better intercept angle with the aortic flow [12].

Non-apical views-CWDA up-graded a significant proportion of patients with AS in the current study; $\approx 1/3$ non-

severe AS cases rose ≥ 1 grade and $\approx 1/5$ reached severity by at least one criterion after non-apical views evaluation. The high value of RPV on top of A5CV, reported in prior small series [7,9], is reinforced by our data. Despite up-ward reclassification from SCV was limited, several features of this view may contribute to consider its employment in AS assessment. SCV might be the only possible site for echo scanning of the heart in the selected population (i.e. adverse thoracic window such as chronic obstructive pulmonary disease patients). Furthermore, SCV is frequently used in an echocardiography routine (i.e. evaluation of inferior vena cava in order to estimate central venous pressure), so CWDA of the aortic valve could be added without a significant increment in examination time. Just an isolated case was up-graded from SSNV, hence our results do not support its use on regular basis.

Two groups of patients deserve a special analysis; low gradient severe AS and critical AS. There is controversial data about the clinical relevance of low gradient severe AS. Despite it has been suggested that this type of AS represents an advanced stage of the valve disease and carries an adverse prognosis [13,14], a SEAS trial substudy showed that outcomes do not differ from moderate AS [15], so authors argue that it might denote just misclassification due to measurement errors and/or discrepancies in guidelines

criteria [16]. The methodology of the aforementioned sub-study, however, has been criticized; gradient measurements were made from the apex only, AS severity may have been overestimated (as a result of the placement of PWD sample volume for LVOT-VTI calculation too low towards the ventricular cavity) and, finally, distinctions were not made according to stroke volume in the main analysis. In this regard, some investigators point at flow state as a key factor to differentiate real severe AS (low flow low gradient: stroke volume $<35 \text{ ml/m}^2$) from milder forms of AS (normal flow low gradient: stroke volume $\geq 35 \text{ ml/m}^2$) that would not be associated with poor prognosis [17,18]. Nevertheless, this idea has been questioned by recent evidence on the benefit from AV intervention in normal flow low gradient severe AS [19]. Bearing in mind this conflicting information, two key points can be extracted from our data: (1) non-apical views were able to upgrade from low gradient to high gradient severe AS up to 23% of cases, hence simplifying management, (2) after CWDa from non-apical views 13 patients were reclassified from non-severe to low gradient severe AS (43% of the final low gradient severe AS diagnoses); these subjects would need close monitoring and individualized evaluations, even with additional imaging techniques, such as calcium score by computed tomography [20] or planimetry by transesophageal echocardiography [21], in order to clarify the severity of the disease and establish a right treatment.

Another group of special interest is critical AS. Results of the RECOVERY trial [11] have demonstrated that even asymptomatic, patients within this category would benefit from early intervention in terms of reduction in operative mortality or death from cardiovascular causes during follow-up. In our series, 21 patients fulfilled critical AS criteria; 8/21 (38%) were diagnosed after CWDa from non-apical views (6 had been classified as severe AS from A5CV but 2 just as moderate AS). This finding demonstrates another extra value of non-apical views, as differentiating critical AS might influence therapeutic decisions and prognosis.

The present study is the first that assessed the prognosis value of non-apical views reclassification of AS; patients with non-severe AS from A5CV that became severe after CWDa from non-apical views had twice the chance of developing a hard cardiac event at 4 years than those not up-graded (HR: 2, 95% CI 1.2–3.5, $p = .01$). Furthermore, even patients with severe AS from A5CV that accomplished severity criteria from non-apical views depicted a worse prognosis than those who did not (80% vs 68% event rate at 4 years), although, due to the small size of both groups, this difference did not reach statistical significance (HR: 1.5, 95% CI 0.9–2.5, $p = .13$).

Limitations

There are several limitations in our study that deserve a comment. TTE were performed in a single tertiary center by an experienced cardiologist. However, CWDa of AS from non-apical views is simple and does not require special equipment; therefore it can be carried out in any echo

facility without extensive training. Besides, our data shows good interobserver agreement. We used only an imaging probe instead of adding a blind probe, which has a better CWD performance and even allows evaluation from an extra potentially advantageous view; the right subclavian. This decision was made for the sake of simplicity; every echocardiography machine is equipped with a 2D probe, whereas a blind probe is not always available, the use of a blind probe requires advanced operator skills, not easy to gain as it is not employed on regular bases, and a blind probe does not provide anatomical references, so the alignment of the ultrasound beam with the aortic flow might be challenging and time-consuming.

CWDa of AS from non-apical views increases the duration of the exam. Nevertheless, SCV and SSNV are commonly used in echocardiography protocols to image cardiovascular structures and RPV-CWDa is easy and fast, so the addition of non-apical views evaluation would not extend the scanning time much (<2 min estimated in our regular practice).

Finally, referring physicians were aware of the echocardiography results including non-apical views-CWDa of the AS. This aspect may justify the difference in frequency of the individual components of the primary outcome. Patients with an AS known to be severe (from an initial A5CV evaluation or up-graded from non-apical views) may have been closely monitored and referred to intervention at an early phase, reducing the risk of disease-related consequences. This supposition may explain why AV intervention achieved the highest incidence among outcomes (44% of total events) and the lack of significant difference in CV hospitalizations or death between severe and non-severe AS, due to the protective effect of AV intervention in the former. All patients had a good left ventricular function when they entered the study, and probably also when an AV intervention was made. Except for the procedure-related mortality (which usually is low), the prognosis is much improved afterward, and there may not be any obvious reasons for having a significantly higher mortality or hospitalization rate than the other groups. In order to evaluate the “real” impact of non-apical views reclassification, information regarding this matter should have been withheld to the clinicians in charge of the patients. This approach, however, was not taken for ethical reasons as the highest AS grade from all available views must always be reported according to guidelines.

Conclusion

Continuous Wave Doppler assessment from non-apical views of aortic stenosis is feasible, reproducible and adds value over apical five-chamber view evaluation so its use should be considered mandatory in most patients with AS, with special regard to two scenarios: a) suspicion of severe AS by auscultation and/or 2D echocardiographic evaluation but no severity criteria met and b) inconsistencies in classification between gradients and area (i.e. low gradient severe aortic stenosis) after apical view assessment. Our data

support the right parasternal view as the first non-apical view of choice followed by subcostal view; suprasternal notch view might be helpful in selected cases.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Data availability statement

The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

- [1] Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):1002–1012.
- [2] Ross J, Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968;38(1):61–67.
- [3] Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, et al. Prognostic impact of left ventricular ejection fraction in patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):145–157.
- [4] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739–2791.
- [5] Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L. Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1985;72(4):810–818.
- [6] Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):372–392.
- [7] de Monchy CC, Lepage L, Boutron I, et al. Usefulness of the right parasternal view and non-imaging continuous-wave Doppler transducer for the evaluation of the severity of aortic stenosis in the modern area. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(3):420–424.
- [8] Thaden JJ, Nkomo VT, Lee KJ, et al. Doppler imaging in aortic stenosis: the importance of the nonapical imaging windows to determine severity in a contemporary cohort. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):780–785.
- [9] Benfari G, Gori AM, Rossi A, et al. Feasibility and relevance of right parasternal view for assessing Severity and rate of progression of aortic valve stenosis in primary care. *Int J Cardiol.* 2017;240:446–451.
- [10] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450–458.
- [11] Kang DH, Park SJ, Lee SA, et al. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2020;382(2):111–119.
- [12] Tavli T, Ammar A, Wong M. Doppler-derived aortic valve gradients: imaging versus non-imaging techniques. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:253–256.
- [13] 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;31(3):281–289.
- [14] Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, et al. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area and low-flow, low gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(14):1259–1267.
- [15] Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient “severe” aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation.* 2011;123(8):887–895.
- [16] Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 2008;29(8):1043–1048.
- [17] Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis. Insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(3):235–243.
- [18] Dumesnil JG, Pibarot P. Low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: don’t forget the flow!. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66(4):245–247.
- [19] Saeed S, Vamvakidou A, Seifert R, et al. The impact of aortic valve replacement on survival in patients with normal flow low gradient severe aortic stenosis: a propensity-matched comparison. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(10):1094–1101.
- [20] Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, et al. Computed tomography aortic valve calcium scoring in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11:e007146.
- [21] González-Cánovas C, Muñoz-Esparza C, Oliva MJ, et al. Severe aortic valve stenosis with low-gradient and preserved ejection fraction: a misclassification issue? *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(4):255–260.