

Artículo original

Valor pronóstico del área valvular aórtica indexada en la estenosis valvular aórtica



Sergio Gamaza Chulián*, Enrique Díaz Retamino, Rocío Carmona García, Bárbara Serrano Muñoz, Javier León Jiménez, Soraya González Estriégana y Jesús Oneto Otero

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

Historia del artículo:

Recibido el 10 de agosto de 2019
 Aceptado el 11 de noviembre de 2019
 On-line el 29 de febrero de 2020

Palabras clave:
 Estenosis aórtica
 Ecocardiografía
 Pronóstico

RESUMEN

Introducción y objetivos: Aunque se recomienda $0,60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para el área valvular aórtica (AVA) indexada por superficie corporal (SC) para el diagnóstico de estenosis aórtica (EA) grave, existe poca evidencia de su valor pronóstico. Nuestro objetivo fue analizar el valor de AVA/SC para predecir eventos cardiovasculares en EA.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente 190 pacientes con al menos EA moderada ($\text{AVA} < 1,50 \text{ cm}^2$). El AVA se indexó por superficie corporal (AVA/SC) y por altura. El objetivo primario fue la mortalidad cardiovascular en pacientes bajo tratamiento médico. Se realizó una curva *receiver operating characteristic* para establecer el mejor punto de corte para predecir el objetivo primario.

Resultados: Un punto de corte de 0,50 para AVA/SC tuvo una sensibilidad del 96% y una especificidad del 51%. Un punto de corte de 0,49 en AVA/altura mostró una sensibilidad del 96% y una especificidad del 52%. Durante un seguimiento medio de 247 ± 190 días, hubo 24 muertes cardiovasculares, con mayor incidencia en pacientes con $\text{AVA/SC} < 0,50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (el 21 frente al 2,5%, $p < 0,001$) y $\text{AVA/altura} < 0,49 \text{ cm}^2/\text{m}$ (el 25 frente al 12%, $p < 0,001$). La supervivencia a 2 años de pacientes con $\text{AVA/SC} > 0,50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ fue de $95 \pm 5\%$, mientras los pacientes con $\text{AVA/SC} < 0,50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ fue de $37 \pm 5\%$ ($p < 0,001$). El riesgo de muerte cardiovascular fue mayor en pacientes con $\text{AVA/SC} < 0,50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (ajustado 10,9 [1,2-103,7], $p = 0,037$), pero no fue significativamente mayor en $\text{AVA/altura} < 0,49 \text{ cm}^2/\text{m}$ en el análisis multivariante (2,0 [0,6-6,0], $p = 0,22$).

Conclusiones: Nuestro estudio identificó un subgrupo de pacientes con EA de mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, por lo que podría proponerse un punto de corte de AVA/SC de $0,50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para identificar un subgrupo de pacientes de mayor riesgo cardiovascular.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognostic value of aortic valve area normalized to body size in native aortic stenosis

ABSTRACT

Introduction and objectives: Although guidelines recommend the use of a cutoff value of $0.60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for aortic valve area (AVA) normalized to body surface area (BSA) for severe aortic stenosis, there is little evidence of its prognostic value. Our aim was to test the value of AVA normalized to body size for outcome prediction in aortic stenosis.

Methods: One-hundred and ninety patients with at least moderate aortic stenosis ($\text{AVA} < 1.50 \text{ cm}^2$) were prospectively enrolled. AVA was normalized to BSA and height. The primary endpoint was cardiovascular death under medical management. A receiver operating characteristic curve was plotted to determine the best cutoff value for predicting cardiovascular death.

Results: An AVA/BSA cutoff value of 0.50 had a sensitivity of 96% and specificity of 51%. An AVA/height cutoff value of 0.49 showed a sensitivity of 96% and a specificity of 52%. During a mean follow-up of 247 ± 190 days, there were 24 cardiovascular deaths, with higher cardiovascular mortality in patients with $\text{AVA/BSA} < 0.50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (21% vs 2.5%, $P < .001$) and $\text{AVA/height} < 0.49 \text{ cm}^2/\text{m}$ (25% vs 12%, $P < .001$). Two-year survival was $95 \pm 5\%$ in patients with $\text{AVA/BSA} > 0.50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ and was $37 \pm 5\%$ in patients with $\text{AVA/BSA} < 0.50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ($P < .001$). Cardiovascular death risk was higher in patients with $\text{AVA/BSA} < 0.50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (adjusted 10.9 [1.2-103.7], $P = .037$), but cardiovascular mortality was not significantly higher in multivariate analysis for patients with $\text{AVA/height} < 0.49 \text{ cm}^2/\text{m}$ (2.0 [0.6-6.0], $P = .22$).

Conclusions: We could identify a subgroup of patients at high risk of cardiovascular death when they were medically treated. Consequently we recommend using an AVA/BSA cutoff value of $0.50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ to identify a subgroup of patients with higher cardiovascular risk.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:
 Aortic stenosis
 Echocardiography
 Prognosis

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Jerez, Carretera Madrid-Cádiz s/n, 11407 Jerez de la Frontera, Cádiz, España.
 Correo electrónico: gamaza80@hotmail.com (S. Gamaza Chulián).

Abreviaturas

ASC: área de superficie corporal
 AVA: área valvular aórtica
 EA: estenosis aórtica

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica (EA) es la valvulopatía cardiaca más frecuente en los países desarrollados¹. Las decisiones de tratamiento se basan en una evaluación exacta de la gravedad de la EA junto con la función del ventrículo izquierdo (VI) y los síntomas del paciente^{2,3}. La ecocardiografía es una herramienta clave para el diagnóstico y la evaluación de la EA. Los principales parámetros hemodinámicos recomendados para la evaluación clínica de la gravedad de la EA son la velocidad máxima, el gradiente medio y el área valvular aórtica (AVA) determinada mediante la ecuación de continuidad.

Dado que todas las estructuras cardiovasculares tienen un tamaño proporcional al tamaño corporal, podría ser razonable indexar el AVA respecto al área de superficie corporal (AVA/ASC). Sin embargo, el valor de corte propuesto para el AVA/ASC se calculó indexando el AVA para un adulto medio⁵. Además, el valor de corte de 0,6 recomendado por las guías se basa en estudios publicados en las décadas de los sesenta y los setenta^{6,7}, y el valor pronóstico del AVA/ASC no se ha estudiado por completo.

Nuestro objetivo es examinar la utilidad del AVA/ASC para predecir el pronóstico en los pacientes con EA, así como identificar el mejor valor de corte del AVA/ASC para la predicción del riesgo aumentado de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

MÉTODOS

Población de pacientes

Entre enero de 2015 y noviembre de 2017, se incluyó prospectivamente a 190 pacientes con diagnóstico de EA valvular nativa moderada-grave (AVA < 1,5 cm²). Los criterios de exclusión fueron la presencia concomitante de una insuficiencia aórtica o valvulopatía mitral de carácter moderado o grave, la EA subvalvular o supravalvular (definida por una velocidad > 1,5 m/s), el diámetro de la aorta torácica < 25 mm, la edad < 18 años, la cardiopatía congénita (excepto la válvula aórtica bicúspide), los antecedentes de reparación o implante valvular, una ventana acústica deficiente y la pérdida para el seguimiento. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la provincia de Cádiz. Todos los participantes dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Datos clínicos

Los datos clínicos registrados fueron los siguientes: edad, sexo, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de tabaquismo, hipercolesterolemia, índice de masa corporal, insuficiencia renal crónica y enfermedad coronaria. Se examinaron cuidadosamente las historias clínicas para detectar la posible presencia de disnea, angina o síncope según la clasificación funcional de la *New York Heart Association*. En los pacientes con manifestaciones de angina, síncope, insuficiencia cardiaca congestiva o disnea de esfuerzo de clase ≥ 2 , los síntomas se consideraron atribuibles a la EA. Se determinó la presión arterial en el momento de la evaluación ecocardiográfica. El ASC se calculó con la fórmula de Dubois⁸.

Las decisiones clínicas relativas al tratamiento médico las tomó el médico encargado del paciente, en función de la gravedad de la EA, la función del VI y el estado sintomático, ateniéndose a lo indicado en las guías^{2,3}.

Examen ecocardiográfico

Se realizaron exploraciones de ecocardiografía transtorácica bidimensional y Doppler con equipos clínicos de ecocardiografía equipados con transductores de 2,5 a 3,5 MHz (iE33 Phillips Medical Systems, The Best, Países Bajos). Todas las exploraciones las realizó un ecografista experimentado. Se utilizó la proyección de eje largo paraesternal con ampliación para medir el diámetro del anillo aórtico en la fase inicial de la sístole. Se obtuvo la integral de la velocidad respecto al tiempo mediante Doppler pulsado en el tracto de salida del VI y colocando un volumen de muestra de 1 cm debajo de la válvula aórtica. Se calculó entonces el volumen de eyección partiendo del supuesto de una forma circular del tracto de salida del VI. Se realizó un registro Doppler de onda continua del flujo a través de la válvula desde diferentes ventanas, con objeto de registrar los gradientes de presión instantáneo máximo y medio a través de la válvula aórtica.

El AVA se calculó con la ecuación de continuidad. El AVA indexada se calculó como AVA/ASC. Dado el papel incierto del tejido adiposo adquirido en el AVA indexada, también se calculó el cociente AVA/estatura. Se obtuvo el valor medio del gradiente de presión transvalvular con la ecuación de Bernoulli modificada. Se calculó un índice de velocidad Doppler, que es una simplificación de la ecuación de continuidad, mediante la integral de la velocidad respecto al tiempo en el tracto de salida del VI/integral de la velocidad respecto al tiempo del chorro aórtico.

Los intervalos de tiempo sistólico del flujo a través de la válvula aórtica se midieron con la curva de velocidad del registro Doppler de onda continua: tiempo de eyección, tiempo de aceleración y cociente de tiempo de aceleración/tiempo de eyección, según lo descrito con anterioridad⁹.

Se realizó una ecocardiografía de estrés con dobutamina cuando el AVA calculada con la ecuación de continuidad era < 1,0 cm², el valor medio del gradiente transvalvular aórtico era < 40 mmHg y la fracción de eyección del VI era < 40%. Los datos que indicaban una EA grave eran un chorro de EA > 4 m/s o un gradiente medio > 40 mmHg y un AVA $\leq 1,0$ cm² en la ecocardiografía de estrés.

Todas las mediciones corresponden a un promedio de 3 ciclos cardiacos en los pacientes en ritmo sinusal y como mínimo 6 ciclos si el paciente estaba en un ritmo diferente del sinusal. Se evitó siempre la estimación de latidos extrasistólicos. El examen ecocardiográfico se realizó siguiendo lo establecido en la guía de la AHA¹⁰. Se realizaron registros Doppler a una velocidad de barrido de 150 mm/s.

Resultados clínicos

El objetivo principal fue la evaluación de la muerte de causa cardiovascular durante el tratamiento médico. En los pacientes a los que se practicó un implante de válvula aórtica, utilizamos la fecha de implante para calcular la duración del seguimiento, pero el implante de válvula aórtica no formó parte del objetivo principal. Se consideraron objetivos secundarios un objetivo combinado (muerte de causa cardiovascular y reemplazo de válvula aórtica) y la mortalidad total.

Los datos de resultados clínicos se obtuvieron de las visitas de los pacientes o de la historia clínica, entrevistas telefónicas o certificados de defunción si procedía.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar para las variables continuas y se compararon con una prueba de la t de Student para datos no emparejados. Las variables cualitativas se presentaron mediante porcentajes y se compararon con la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. La relación entre las variables continuas y los 3 grupos se exploró con pruebas de ANOVA unidireccional. Se elaboró una curva ROC para determinar los mejores

valores de corte de la AVA/ASC y la AVA/estatura para predecir la muerte cardiovascular en pacientes con EA. Este valor de corte se determinó como el valor que proporciona un mejor equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad, pero se prefirió utilizar un valor de corte con mayor sensibilidad, dada la elevada mortalidad de esta enfermedad. Se calculó el área bajo la curva ROC.

Se estimaron las tasas de eventos según el método de Kaplan-Meier y se compararon con pruebas de orden logarítmico (*log-rank test*) bilaterales. Se realizaron análisis univariantes y multivariantes del tiempo transcurrido hasta los eventos mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox. Las variables introducidas en los modelos fueron las que han mostrado una repercusión pronóstica en la EA: edad, fracción de eyección del VI, gradiente medio, velocidad aórtica máxima, estado sintomático, AVA/ASC y masa del VI indexada.

Las diferencias se consideraron significativas con valores de $p < 0,05$. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

En total, se incluyó a 94 mujeres (49%) y 96 varones (51%), con una media de edad de $74,1 \pm 13,0$ años; la prevalencia de diabetes fue del 48%; la de hipertensión, del 74% y la de enfermedad coronaria, del 30%. La causa más frecuente de la EA fue la calcificación degenerativa (91%), seguida de la válvula aórtica bicúspide (8%) y la enfermedad reumática (1%). Hubo 125 pacientes (66%) con un AVA $< 1 \text{ cm}^2$ y 65 (34%) con un AVA de $1,5\text{-}1,0 \text{ cm}^2$. En general, la velocidad aórtica máxima fue de $3,91 \pm 0,75 \text{ m/s}$; el gradiente medio, $39,2 \pm 15,7 \text{ mmHg}$; el AVA, $0,92 \pm 0,32 \text{ cm}^2$; el AVA/ASC, $0,50 \pm 0,17$, y el AVA/estatura, $0,57 \pm 0,20$.

Hubo 29 pacientes (15%) con disfunción sistólica del VI (fracción de eyección $< 50\%$): 4 pacientes con fracción de eyección del VI del 40-50%, aunque con gradientes altos, y 25 pacientes con un valor $< 40\%$: 4 con gradientes altos y 17 con EA grave tras la ecocardiografía con dobutamina.

Análisis de las características operativas del receptor

El análisis de la curva ROC (figura 1) puso de manifiesto que tanto el AVA/ASC como el AVA/estatura podían predecir de manera significativa la muerte de causa cardiovascular. Los valores más altos del área bajo la curva fue del AVA (0,75; $p < 0,001$), el AVA/

estatura (0,74; $p < 0,001$) y el AVA/ASC (0,72; $p < 0,001$). Empleando un valor de corte de 0,50, el AVA/ASC mostró una sensibilidad del 96% y una especificidad del 51%, un valor predictivo negativo del 99% y un valor predictivo positivo del 22%. Con el valor de corte de 0,60 recomendado por las guías, mostró una sensibilidad del 97% y una especificidad del 25%, un valor predictivo negativo del 96% y un valor predictivo positivo del 15%.

Para el AVA/estatura, un valor de corte de 0,49 mostró una sensibilidad del 96%, una especificidad del 52%, un valor predictivo negativo del 95% y un valor predictivo positivo del 25%. Un valor de corte de $1,0 \text{ cm}^2$ para el AVA mostró una sensibilidad del 96%, una especificidad del 38%, un valor predictivo negativo del 98% y un valor predictivo positivo del 18%.

Parámetros de área valvular aórtica indexados

Se dividió a los pacientes en 3 grupos según el valor de corte calculado (0,50) y el recomendado en las guías (0,60) para el AVA/ASC. De los 190 pacientes incluidos, 41 (22%) presentaron un AVA/ASC $> 0,60$; 40 (21%), un valor de 0,50-0,60, y 109 (57%), un AVA/ASC $< 0,50$. En la tabla 1 se comparan las características basales de los pacientes. Los pacientes con un AVA/ASC $< 0,50$ mostraron unos parámetros ecocardiográficos más graves (tabla 2).

Se clasificó a los pacientes en 3 grupos según el valor de AVA/estatura: 73 pacientes (38%) con un AVA/estatura $> 0,6$, 44 (22%) con un AVA/estatura de 0,49-0,6 y 73 (38%) con un AVA/estatura $< 0,49$. Las características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes según el AVA/estatura se muestran en la tabla 3 y la tabla 4.

Resultados clínicos

Se obtuvo el seguimiento completo del 100% de los pacientes. La media de seguimiento fue de 247 ± 190 días, sin que hubiera diferencias significativas en función del grupo de AVA/ASC (226 ± 150 frente a 245 ± 262 frente a 256 ± 172 días; $p = 0,70$) o del grupo de AVA/estatura (235 ± 220 frente a 220 ± 134 frente a 275 ± 184 días; $p = 0,26$).

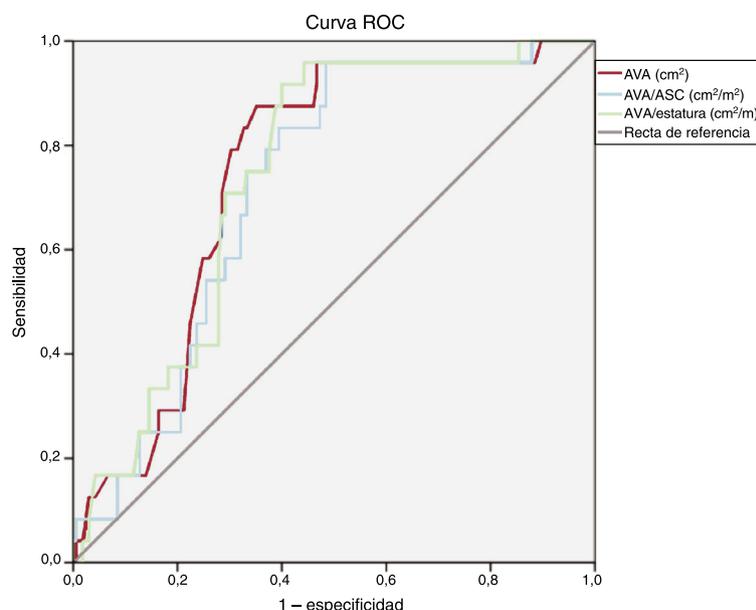


Figura 1. Curvas de características operativas del receptor para la predicción de la mortalidad cardiovascular. ASC: área de superficie corporal; AVA: área valvular aórtica; ROC: características operativas del receptor.

Tabla 1

Características iniciales según el AVA/ASC

Variable	AVA/ASC > 0,6	AVA/ASC 0,5-0,6	AVA/ASC < 0,5	p
Mujeres	24 (58)	22 (55)	48 (44)	0,21
Hipertensión	27 (67)	27 (68)	77 (72)	0,87
Diabetes mellitus	15 (37)	19 (51)	54 (50)	0,33
Edad (años)	69,6 ± 19,7	76,5 ± 12,8	74,9 ± 9,1	0,03
IMC	29,3 ± 4,2	29,6 ± 5,1	29,4 ± 5,5	0,96
ASC (m ²)	1,84 ± 0,18	1,84 ± 0,16	1,85 ± 0,23	0,91
Enfermedad coronaria	12 (29)	13 (32)	32 (29)	0,92
AclCr < 30 ml/min/m ²	3 (7)	4 (11)	15 (14)	0,01
Estado sintomático	23 (57)	27 (67)	93 (85)	0,001
Estatura (cm)	160,9 ± 8,8	160,7 ± 8,9	161,5 ± 8,9	0,85
Peso (kg)	75,8 ± 12,5	76,0 ± 11,6	76,9 ± 16,7	0,90

AclCr: aclaramiento de creatinina; ASC: área de superficie corporal; AVA: área valvular aórtica; IMC: índice de masa corporal. Los valores expresan media ± desviación estándar o n (%).

Tabla 2

Características ecocardiográficas basales según el valor de AVA/ASC

Variable	AVA/ASC > 0,6	AVA/ASC 0,5-0,6	AVA/ASC < 0,5	p
Velocidad máxima (m/s)	3,02 ± 0,48	3,67 ± 0,58	4,33 ± 0,53	< 0,001
GM (mmHg)	22,1 ± 7,2	32,6 ± 9,9	48,1 ± 13,0	< 0,001
AVA (cm ²)	1,39 ± 0,25	1,01 ± 0,10	0,71 ± 0,16	< 0,001
AVA/ASC	0,76 ± 0,13	0,55 ± 0,02	0,38 ± 0,07	< 0,001
AVA/estatura	0,86 ± 0,15	0,63 ± 0,05	0,44 ± 0,09	< 0,001
FEVI (%)	64,7 ± 6,9	58,8 ± 12,9	57,4 ± 13,2	0,004
MVI indexada	106,9 ± 22,0	118,6 ± 35,6	146,8 ± 41,3	< 0,001
TA (ms)	71,7 ± 16,6	87,2 ± 21,5	114,6 ± 20,7	< 0,001
TE (ms)	296,8 ± 28,6	303,2 ± 37,2	310,6 ± 29,1	0,13
TA/TE	0,25 ± 0,07	0,29 ± 0,06	0,38 ± 0,05	< 0,001
dTSVI (mm)	21,3 ± 1,2	20,9 ± 2,1	20,5 ± 2,3	0,23
IVD	0,41 ± 0,08	0,30 ± 0,04	0,21 ± 0,05	< 0,001
EA grave BF-BG con FEVI > 50%	3 (7)	2 (5)	0 (0)	0,09

ASC: área de superficie corporal; AVA: área valvular aórtica; BF-BG: bajo flujo-bajo gradiente; dTSVI: diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo; EA: estenosis aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GM: gradiente medio; IVD: índice de velocidad Doppler; MVI: masa ventricular izquierda; TA: tiempo de aceleración; TE: tiempo de eyección.

Los valores expresan media ± desviación estándar o n (%).

Tabla 3

Características basales según el valor de AVA/estatura

Variable	ASC/estatura > 0,60	ASC/estatura 0,49-0,60	ASC/estatura < 0,49	p
Mujeres	40 (55)	20 (45)	34 (47)	0,51
Hipertensión	54 (74)	32 (73)	54 (74)	0,99
Diabetes mellitus	31 (43)	20 (45)	39 (53)	0,44
Edad (años)	70,9 ± 17,6	75,2 ± 8,9	76,7 ± 8,2	0,02
IMC	30,6 ± 4,9	28,9 ± 4,5	28,5 ± 5,6	0,04
ASC (m ²)	1,89 ± 0,20	1,84 ± 0,20	1,80 ± 0,21	0,05
Enfermedad coronaria	22 (30)	13 (30)	22 (30)	0,99
AclCr < 30 ml/min/m ²	5 (7)	1 (2)	12 (16)	0,04
Estado sintomático	42 (58)	36 (84)	63 (87)	< 0,001
Estatura (cm)	161,5 ± 9,9	162,0 ± 8,1	160,4 ± 8,2	0,59
Peso (kg)	79,7 ± 14,0	76,2 ± 14,4	73,5 ± 15,6	0,04

AclCr: aclaramiento de creatinina; ASC: área de superficie corporal; AVA: área valvular aórtica; IMC: índice de masa corporal.

Los valores expresan media ± desviación estándar o n (%).

Hubo 36 muertes durante el seguimiento, y 24 de ellas se debieron a causas cardiovasculares. Se realizó reemplazo de la válvula aórtica en 51 pacientes (27%). Se alcanzó el objetivo combinado en 75 pacientes (39%).

En la [figura 2](#) se presenta la supervivencia según el valor de AVA/ASC. La mortalidad cardiovascular fue mayor en los pacientes con un AVA/ASC inferior (el 2,5 frente a 0 frente al 21%; $p < 0,001$). Hubo más eventos del objetivo combinado cardiovascular en el AVA/ASC < 0,50

Tabla 4
Características ecocardiográficas basales según el valor de AVA/estatura

Variable	AVA/estatura > 0,6	AVA/estatura 0,49-0,6	AVA/estatura < 0,49	p
Velocidad máxima (m/s)	3,27 ± 0,58	4,14 ± 0,50	4,40 ± 0,53	< 0,001
GM (mmHg)	26,3 ± 9,7	43,9 ± 11,7	49,3 ± 13,6	< 0,001
AVA (cm ²)	1,25 ± 0,25	0,87 ± 0,06	0,62 ± 0,10	< 0,001
AVA/ASC	0,67 ± 0,14	0,48 ± 0,05	0,35 ± 0,06	< 0,001
AVA/estatura	0,77 ± 0,16	0,54 ± 0,03	0,39 ± 0,06	< 0,001
FEVI (%)	62,4 ± 9,1	58,7 ± 12,5	56,5 ± 14,4	0,01
MVI indexada	108,7 ± 25,2	141,2 ± 33,7	150,4 ± 45,3	< 0,001
TA (ms)	76,8 ± 18,8	100,1 ± 16,5	121,8 ± 19,8	< 0,001
TE (ms)	297,6 ± 32,6	308,5 ± 32,1	313,4 ± 27,1	0,05
TA/TE	0,27 ± 0,07	0,35 ± 0,06	0,39 ± 0,05	< 0,001
dTSVI (mm)	21,4 ± 1,7	21,0 ± 1,5	20,6 ± 2,4	0,15
IVD	0,36 ± 0,09	0,25 ± 0,05	0,20 ± 0,05	< 0,001
EA grave BF-BG con FEVI > 50%	3 (4)	1 (2)	1 (1)	0,23

ASC: área de superficie corporal; AVA: área valvular aórtica; BF-BG: bajo flujo-bajo gradiente; dTSVI: diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo; EA: estenosis aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GM: gradiente medio; IVD: índice de velocidad Doppler; MVI: masa ventricular izquierda; TA: tiempo de aceleración; TE: tiempo de eyección.

Los valores expresan media ± desviación estándar o n (%).

(el 10 frente al 12 frente al 61%; $p < 0,001$), pero la mortalidad general no alcanzó diferencias significativas (el 7 frente al 17 frente al 24%; $p = 0,07$). La supervivencia a 1 año fue del $91 \pm 5\%$ para un AVA/ASC $> 0,60$, del $100\% \pm 0\%$ para un AVA/ASC de $0,50-0,60$ y del $75 \pm 5\%$ para un AVA/ASC $< 0,50$ (*log-rank test*, $p = 0,001$). Además, la supervivencia a 2 años fue del $95 \pm 5\%$ de los pacientes con un AVA/ASC $> 0,50$ y del $37 \pm 5\%$ de los pacientes con un AVA/ASC $\leq 0,50$ ($p < 0,001$).

No se observaron diferencias en las tasas de supervivencia de los pacientes con un AVA/ASC $> 0,6$ y las de quienes lo tenían de $0,5-0,6$ ($p = 0,39$).

Por lo que respecta al AVA/estatura, hubo más muertes de causa cardiovascular entre los pacientes con un valor inferior de AVA/estatura (el 1 frente al 11 frente al 25%; $p < 0,001$), así como más eventos cardiovasculares (el 7 frente al 57 frente al 62%; $p < 0,001$) y mayor mortalidad en general (el 14 frente al 11 frente al 29%; $p =$

$0,02$). La supervivencia a 1 año (figura 3) fue del $95 \pm 5\%$ con un AVA/estatura $> 0,6$, del $87 \pm 5\%$ con un AVA/estatura de $0,6-0,49$ y del $72 \pm 5\%$ con un AVA/estatura $< 0,49$ (*log-rank test*, $p = 0,001$). La supervivencia a 2 años fue del $91 \pm 4\%$ de los pacientes con un AVA/estatura $\geq 0,49$ y del $36 \pm 4\%$ con un AVA/estatura $< 0,49$ ($p = 0,001$).

Se observaron unas tasas de supervivencia significativamente diferentes tras la exclusión de los pacientes con disfunción del VI. La supervivencia a 1 año fue del $81 \pm 4\%$ de los pacientes con un AVA/ASC $\leq 0,50$ y del $94 \pm 5\%$ de los pacientes con un AVA/ASC $> 0,5$ ($p = 0,003$). La supervivencia a 1 año fue también mayor con un AVA/estatura $\geq 0,49$ que con un valor $< 0,49$ (el $92 \pm 4\%$ frente al $78 \pm 6\%$; $p = 0,006$) tras la exclusión de los pacientes con disfunción sistólica del VI.

Solo hubo 41 pacientes asintomáticos con una fracción de eyección del VI $\geq 50\%$, de los que 1 falleció por causa cardiovascular (AVA/ASC $< 0,5$).

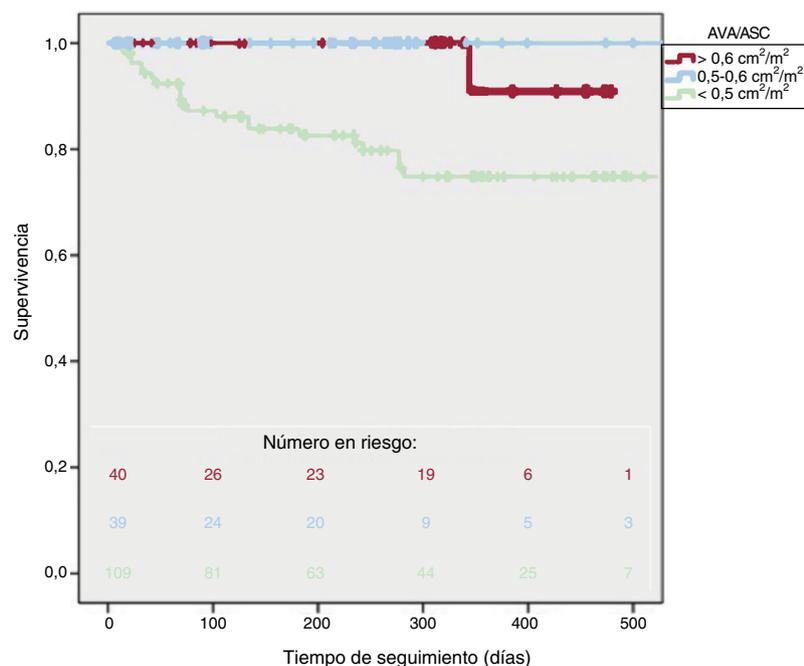


Figura 2. Gráficos de Kaplan-Meier que muestran la muerte de causa cardiovascular en relación con el AVA/ASC. ASC: área de superficie corporal; AVA: área valvular aórtica.

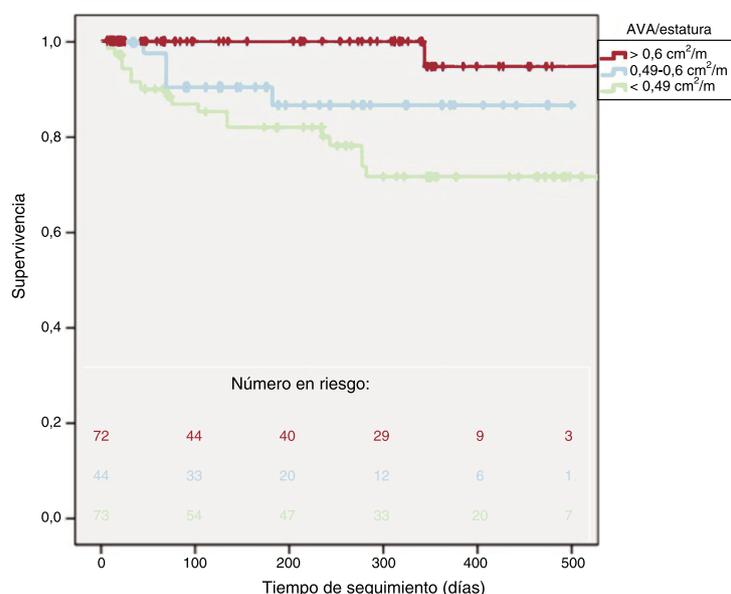


Figura 3. Gráficos de Kaplan-Meier que muestran la muerte de causa cardiovascular en relación con el AVA/estatura. AVA: área valvular aórtica.

Tabla 5

Riesgo relativo de mortalidad cardiovascular durante el seguimiento asociado con los valores de AVA/ASC y AVA/estatura

	HR (IC95%)	p
AVA/ASC < 0,5		
Sin ajustar	16,3 (2,2-120,9)	0,001
Modelo 1	10,9 (1,2-103,7)	0,037
AVA/estatura < 0,49		
Sin ajustar	4,3 (1,7-11,0)	0,002
Modelo 1	2,0 (0,6-6,0)	0,22

ASC: área de superficie corporal; AVA: área valvular aórtica; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Los valores expresan mediana [rango intercuartílico]. El modelo 1 se ha ajustado por edad, sexo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, estado sintomático, velocidad máxima aórtica y masa ventricular izquierda indexada.

Análisis multivariante

El exceso de riesgo de mortalidad cardiovascular en el análisis univariante para el AVA/ASC < 0,5 (*hazard ratio* [HR] = 16,3; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 2,2-120,9; p = 0,001) se observó también tras el ajuste por edad, sexo, fracción de eyección del VI, estado sintomático, velocidad aórtica máxima y masa del VI indexada (HR = 10,9; IC95%, 1,2-103,7; p = 0,037) (tabla 5). Sin embargo, la mayor mortalidad cardiovascular observada en el análisis multivariante en los pacientes con un AVA/estatura < 0,49 (HR = 4,3; IC95%, 1,7-11,0; p = 0,002) no fue significativa en el análisis multivariante (HR = 2,0; IC95%, 0,6-6,0; p = 0,22).

DISCUSIÓN

La EA grave tiene peor pronóstico que la EA moderada³, por lo que es de vital importancia disponer de una evaluación fiable de la gravedad. Dado que no hay una medida ideal de la gravedad de la EA debido a la falta de un patrón de referencia estándar en esta valvulopatía cardiaca, se prefirió utilizar los resultados clínicos, puesto que se considera que este es el único criterio de valoración disponible para definir la gravedad¹¹. Además, puesto que los pacientes con EA tienen una elevada comorbilidad, pueden producirse síntomas incluso en estadios más leves de esta enfermedad.

Hay varios parámetros que han mostrado un valor pronóstico en la EA: velocidad máxima¹²⁻¹⁴ y AVA^{15,16}; por lo tanto, una velocidad máxima > 4,0 m/s y un área valvular aórtica < 1 cm² son los apropiados valores de corte para la gravedad que se han adoptado.

Podría ser razonable indexar el AVA respecto al tamaño corporal con objeto de aumentar el rendimiento diagnóstico del AVA. Sin embargo, aunque las guías recomiendan un valor de corte de 0,6 para el AVA/ASC²⁻⁴, no hay estudios de morbilidad y mortalidad en la población occidental que respalden ese valor de corte. De hecho, solo el estudio de Saito et al.¹⁷ pudo demostrar una frecuencia superior de eventos cardiovasculares en individuos japoneses con un AVA/ASC < 0,6, si bien estos pacientes tenían un ASC especialmente baja.

En el estudio SEAS¹⁸, las discrepancias entre el AVA y el gradiente medio aumentaron en vez de disminuir tras la indexación del AVA respecto al ASC utilizando un valor de corte de 0,6. Se ha señalado que un valor de AVA/ASC inferior podría mejorar la exactitud diagnóstica y predecir los eventos cardiovasculares¹⁹.

Nuestro principal resultado es que, hasta donde se sabe, este es el primer estudio prospectivo en el que se muestra una mayor mortalidad cardiovascular en los pacientes con un AVA/ASC < 0,5 en tratamiento médico, con una capacidad pronóstica superior a la de un AVA < 1 cm². Esta intensa influencia en la mortalidad persistió incluso después de introducir un ajuste por otras variables con valor pronóstico, por lo que es posible que en este subgrupo de pacientes pudiera obtenerse un beneficio con una intervención temprana, a pesar de la ausencia de síntomas, si bien esta cuestión deberá determinarse en futuros estudios. Aunque otros autores han estudiado el pronóstico del AVA/ASC mediante un objetivo combinado de muerte de causa cardiovascular y reemplazo de la válvula aórtica^{17,20}, para este trabajo se prefirió utilizar la mortalidad cardiovascular, ya que refleja la evolución natural de la enfermedad.

Tribouilloy et al.²⁰ mostraron también que un valor de corte del AVA/ASC inferior predecía los resultados cardiovasculares, a diferencia de lo observado por Saito et al.¹⁷, probablemente por el valor bajo de la ASC en su muestra. Para la nuestra se eligió un valor de corte de 0,5 para el AVA/ASC debido a su alta sensibilidad para predecir la muerte de causa cardiovascular en el análisis ROC.

Se ha criticado anteriormente el uso de una indexación respecto al ASC en los pacientes con obesidad, en los que corrige no solo según el peso corporal, sino también respecto al tejido adiposo adquirido. Este es el motivo por el que se evaluó el AVA/estatura en los pacientes con

EA, con el que se observó una exactitud predictiva similar a la del AVA/ASC. Sin embargo, no se pudo demostrar un valor pronóstico independiente con un valor de AVA/estatura < 0,49.

En nuestra opinión, la principal limitación del estudio es el pequeño tamaño muestral, que podría dificultar la obtención de diferencias estadísticamente significativas en algunos subgrupos. De hecho, como en otros estudios²¹, no se pudo aumentar la exactitud predictiva en comparación con el AVA. Sería interesante evaluar si la exactitud pronóstica puede diferir en función del tamaño corporal²², lo cual permitiría predecir cuándo debe usarse la indexación. Es probable que un aumento del tamaño muestral fuera útil para responder a esta pregunta. La ecuación de continuidad parte del supuesto de una morfología circular del tracto de salida del VI, mientras que varios autores han demostrado que la forma real es elíptica, con lo que se subestima el AVA^{23,24}. La puntuación de calcio valvular aórtico²⁵ no se determinó de manera sistemática en nuestros pacientes, por lo que no se dispuso de este parámetro para el análisis de los resultados clínicos. Habría tenido interés analizar los eventos cardiovasculares en pacientes asintomáticos, pero no se disponía de un tamaño muestral suficiente para obtener resultados significativos. Por último, aunque hay otras fórmulas alternativas para la determinación del ASC, el cálculo con la fórmula de Dubois⁸ no modificó los resultados de manera significativa²⁶.

CONCLUSIONES

Este estudio pone de manifiesto que la indexación del AVA respecto al ASC es útil para la estratificación del riesgo, puesto que se pudo identificar un subgrupo de pacientes en tratamiento médico con un riesgo alto de muerte de causa cardiovascular. De hecho, los pacientes con un AVA/ASC < 0,50 presentaron una mortalidad cardiovascular significativamente superior y, por consiguiente, se propone el empleo de ese valor de corte para identificar un subgrupo de pacientes con un riesgo cardiovascular más elevado.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Las guías recomiendan un valor de corte de 0,6 para el AVA indexada en la estenosis aórtica, si bien no hay estudios que muestren su valor pronóstico.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Los pacientes con un AVA indexada < 0,50 presentaron una mayor mortalidad cardiovascular, lo cual pone de manifiesto un estadio más grave de la valvulopatía.
- La supervivencia a 2 años fue del 95 ± 5% de los pacientes con un AVA/ASC > 0,50 frente al 37 ± 5% de los que tenían un AVA/ASC ≤ 0,50.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:565-571.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-2791.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:e1159-e1195.
4. 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;30:372-392.
5. Rahimtoola SH. Determining that aortic valve stenosis is severe: back-to-the-future. Physical examination and aortic valve area index/energy loss index < 0.6 cm²/m². *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:563-566.
6. Tobin Jr JR, Rahimtoola SH, Blundell PE, Swan HJ. Percentage of left ventricular stroke work loss. A simple hemodynamic concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. *Circulation*. 1967;35:868-879.
7. Frank S, Johnson A, Ross Jr J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*. 1973;35:41-46.
8. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition*. 1989;5:303-311.
9. Gamaza-Chulián S, Díaz-Retamino E, Camacho-Freire S, Ruiz-Fernández D, Gutiérrez-Barrios A, Oneto-Otero J. Acceleration time and ratio of acceleration time to ejection time in aortic stenosis: new echocardiographic diagnostic parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:947-955.
10. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendation for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1-23.
11. Otto CM. Valvular aortic stenosis: which measure of severity is best? *Am Heart J*. 1998;136:940-942.
12. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1012-1017.
13. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111:3290-3295.
14. Otto CM, Burwash IG, Leggett ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95:2262-2270.
15. Malouf J, Le Tourneau T, Pellikka P, et al. Aortic valve stenosis in community medical practice: determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:1421-1427.
16. Mehrotra P, Jansen K, Tan TC, Flynn A, Hung JW. Clinical features and prognosis of patients with isolated severe aortic stenosis and valve area less than 1.0 cm². *Heart*. 2018;104:222-229.
17. Saito T, Muro T, Takeda H, et al. Prognostic value of aortic valve area index in asymptomatic patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2012;110:93-97.
18. Jander N, Gohlke-Bärwolf C, Bahlmann E, et al. Indexing aortic valve area by body surface area increases the prevalence of severe aortic stenosis. *Heart*. 2014;100:28-33.
19. Michelena HI, Pibarot P, Enriquez-Sarano M. Echocardiographic severity grading in aortic stenosis: no holy grail, only lessons towards patient individualisation. *Heart*. 2014;100:4-5.
20. Tribouilloy C, Bohbot Y, Maréchaux S, et al. Outcome Implication of Aortic Valve Area Normalized to Body Size in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9. pii: e005121.
21. Minners J, Gohlke-Baerwolf C, Kaufmann BA, et al. Adjusting parameters of aortic valve stenosis severity by body size. *Heart*. 2014;100:1024-1030.
22. Delgado V, Clavel MA, Hahn RT, et al. How do we reconcile echocardiography, computed tomography, and hybrid imaging in assessing discordant grading of aortic stenosis severity? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:267-282.
23. Saitoh T, Shiota M, Izumo M, et al. Comparison of left ventricular outflow geometry and aortic valve area in patients with aortic stenosis by 2-dimensional versus 3-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 2012;109:1626-1631.
24. Ng AC, Delgado V, van der Kleij F, et al. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:94-102.
25. Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, 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;62:2329-2338.
26. Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. *J Clin Anesth*. 1992;4:4-10.