

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Eficacia Clínica de la Ecocardiografía y la Resonancia  
Magnética cardiaca en la Insuficiencia Aórtica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Andrea Postigo Esteban**

DIRECTOR

**Esther Pérez David**

**Francisco Javier Bermejo Thomas**

**Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA



**TESIS DOCTORAL**

**Eficacia Clínica de la Ecocardiografía y la Resonancia  
Magnética cardiaca en la Insuficiencia Aórtica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Andrea Postigo Esteban**

DIRECTOR

**Esther Pérez David**  
**Francisco Javier Bermejo Thomas**  
**Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

*Tesis Doctoral*

**Eficacia Clínica de la Ecocardiografía y la Resonancia  
Magnética cardiaca en la Insuficiencia Aórtica**

**Andrea Postigo Esteban**

*Directores:*

**Esther Pérez David**

**Francisco Javier Bermejo Thomas**

**Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz**

**Madrid 2020**

A mi eterno compañero en todos los viajes.

## **Agradecimientos**

*“Tal vez la gratitud no sea la virtud más importante, pero sí es la madre de todas las demás”.*

*Marco Tulio Cicerón*

Considero imposible reunir en escasas líneas a tantas personas como debería agradecer haber hecho posible mi llegada hasta aquí, y más concretamente, mi culminación de esta Tesis Doctoral. Para todos los que, queriendo o casi sin querer, me habéis ayudado, o habéis puesto vuestro granito de arena en este trabajo, gracias.

En primer lugar, quiero expresar mi enorme agradecimiento hacia el Dr. Javier Bermejo por confiar en mí, por adentrarme en el mundo de la investigación, que ojalá pudiera ver a través de tus ojos, e instarme a crecer en este ámbito que espero que con este trabajo no haya hecho más que empezar. A la Dra. Esther Pérez David, por conocerme y apostar por mí, por enseñarme tantísimo de imagen cardiaca, de cardiología y de la vida. Y por supuesto al Dr. Francisco Fernández Avilés por enseñarnos día a día que la excelencia no debe ser una virtud, sino un hábito. Gracias a mis tres Directores por haber hecho este gran proyecto posible.

Debo además agradecer a mis compañeros de residencia, pequeños y mayores, pero sobre todo a Irene, Raquel y Juan Carlos, por acompañarme en este camino. A todos los que formáis el Servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón, por vuestra labor docente y vuestro apoyo y amistad en tantos momentos.

A mis amigos y amigas de siempre, por tener convalidada media carrera de medicina, por escucharme, comprenderme y tirar de mí. Sin vosotros estaría perdida.

A las familias Postigo y Esteban al completo, pero sobre todo a mi abuelo, por enseñarme a amar los libros. A mis padres, por ser el mejor ejemplo a seguir, por darme alas para volar y raíces para ser fuerte. A mi hermano, por poder contar contigo siempre. Os quiero y admiro a partes iguales.

Y por último a Sergio, por “perdonarme” tantas horas de estudio. Por ser mi compañero de vida y haber estado a mi lado en este proyecto y tantos como nos quedan por vivir.

# Índice

Agradecimientos.....	5
Glosario de abreviaturas.....	11
Resumen.....	12
Summary.....	15
Introducción.....	18
Generalidades.....	22
Definición.....	22
Reseña histórica.....	22
Epidemiología.....	23
Mecanismos implicados.....	24
Insuficiencia aórtica Tipo I:.....	24
Insuficiencia aórtica Tipo II:.....	27
Insuficiencia aórtica Tipo III:.....	27
Etiología.....	28
Fisiopatología e Historia Natural.....	29
Diagnóstico por imagen.....	31
Estudio de IAo mediante ecocardiograma.....	31
Estimación de la severidad mediante parámetros cualitativos.....	31
Estimación de gravedad mediante parámetros semicuantitativos.....	34
Parámetros cuantitativos en la gradación de severidad de IAo.....	36

Estudio de volúmenes y función ventricular mediante ETT .....	38
Estudio de la aorta mediante ETT .....	38
Estudio de IAo mediante resonancia magnética cardiaca .....	39
Valoración morfológica de la válvula .....	40
Cuantificación de la regurgitación aórtica.....	40
Otros índices .....	45
Estudio de volúmenes y función ventricular. ....	45
Estudio de la aorta .....	46
Determinación del momento óptimo para la cirugía en insuficiencia aórtica .....	48
Indicaciones quirúrgicas en la insuficiencia aórtica.....	48
Estrategias de seguimiento .....	51
Resultados clínicos de los pacientes intervenidos con estos criterios.....	53
Eficacia de las técnicas de imagen.....	55
Eficacia técnica .....	56
Precisión diagnóstica.....	56
Eficacia diagnóstica.....	57
Eficacia terapéutica .....	57
Eficacia en el resultado del paciente .....	57
Eficacia social .....	58
Comparación de la eficacia del ecocardiograma y la resonancia magnética en insuficiencia aórtica. ....	60
Hipótesis .....	62

Objetivos.....	63
General.....	63
Específicos.....	63
Métodos.....	65
Diseño del estudio y recogida de información.....	65
Selección de pacientes.....	66
Variables demográficas y clínicas.....	67
Ecocardiograma.....	68
Resonancia magnética cardiaca.....	69
Análisis de las técnicas de imagen.....	71
Estudio de reproducibilidad.....	72
Análisis estadístico.....	72
Resultados.....	75
Descripción de la población.....	75
Comparación de la eficacia técnica.....	81
Severidad de la IAo.....	81
Función sistólica del ventrículo izquierdo.....	82
Tamaño del ventrículo izquierdo.....	83
Estudio de reproducibilidad.....	85
Estudio de la eficacia clínica.....	88
Comparación de la capacidad predictiva.....	90
Pacientes intervenidos de insuficiencia aórtica.....	97

Discusión .....	98
Superioridad técnica de la RMC sobre el ETT .....	98
Aumento de precisión en la estimación de la severidad de la IAo.....	98
La infraestimación de la severidad de la IAo del ETT .....	99
Superior capacidad de caracterización del remodelado del VI .....	100
Escasa aportación de los volúmenes respecto a los diámetros .....	101
Valor predictivo de la RMC en IAo.....	102
Toma de decisiones clínicas en IAo.....	103
Implicaciones clínicas.....	104
Limitaciones .....	106
Conclusiones.....	108
Bibliografía.....	110

## **Glosario de abreviaturas**

**CCI:** coeficiente de correlación intraclase.

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

**DTSVI:** diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo.

**ETE:** ecocardiograma transesofágico.

**ETT:** ecocardiograma transtorácico.

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

**FR:** fracción regurgitante.

**IAo:** insuficiencia aórtica.

**IC:** insuficiencia cardiaca

**NYHA:** New York Heart Association

**RIC:** rango intercuartílico.

**RMC:** resonancia magnética cardíaca.

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

**VAB:** válvula aórtica bicúspide

**VAo:** válvula aórtica

**VI:** ventrículo izquierdo.

**VR:** volumen regurgitante.

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

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

## **Resumen**

La insuficiencia aórtica (IAo) crónica es una valvulopatía caracterizada por el retorno diastólico de sangre procedente de la aorta hacia el ventrículo izquierdo (VI) secundario a alteraciones de la válvula y/o la raíz aórtica. Esta alteración hemodinámica condiciona una serie de cambios anatómicos y fisiopatológicos que conducen a la aparición de síntomas y remodelado ventricular progresivo. Se trata de una enfermedad habitualmente insidiosa y de larga evolución. La decisión clínica más compleja en la atención de esta cardiopatía es identificar el momento óptimo para su resolución quirúrgica. De acuerdo a la evidencia actual, esta decisión se fundamenta en el inicio de los síntomas, la identificación de disfunción ventricular izquierda o criterios de dilatación por encima de unos umbrales establecidos.

Las técnicas de imagen juegan un papel esencial en su diagnóstico, así como en el despistaje precoz de estos signos de claudicación de VI. Entre estas, el ecocardiograma, al ser una técnica no invasiva, de elevada disponibilidad y bajo coste, constituye la primera elección. Sin embargo, en los últimos años han irrumpido en el armamentario del diagnóstico clínico nuevas tecnologías de imagen. En concreto, la resonancia magnética cardíaca (RMC) se ha perfilado como una de las técnicas más prometedoras en el estudio de la patología valvular, por su excelente capacidad para el estudio de volúmenes y función ventricular, así como por la posibilidad de cuantificar los flujos mediante el contraste de fase.

Estudios previos han evidenciado la superior eficacia técnica de la RMC frente al ecocardiograma transtorácico (ETT) en la gradación de la severidad de la IAo y la valoración de su repercusión sobre el VI. Este paso, aunque imprescindible, es aún una fase muy inicial en el proceso jerárquico que deben seguir las técnicas de diagnóstico

hacia su implementación. Por ello, el objetivo de la presente Tesis Doctoral fue realizar un estudio comparativo “cara a cara” entre el ETT y la RMC en términos de eficacia clínica en pacientes con IAo crónica. El concepto de eficacia clínica engloba no solo la precisión diagnóstica sino también la eficacia diagnóstica y terapéutica.

Con este fin, estudiamos retrospectivamente a una cohorte de pacientes en seguimiento en dos hospitales terciarios españoles, a los que se había realizado un ETT y una RMC separados por un corto intervalo de tiempo, en los que se evidenciaba una IAo significativa y se excluían otras miocardiopatías. A partir de dichas pruebas, se evaluó su capacidad predictiva de una variable principal definida como el tiempo al primer evento relacionado con la IAo, incluyendo la hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC), la necesidad de cirugía valvular aórtica o la mortalidad de origen cardiovascular. Para ello, se analizaron y compararon modelos de predicción ajustados por marcadores pronósticos conocidos como la edad, el sexo y las comorbilidades, a los que se añadían los criterios de cuantificación de la regurgitación y de remodelado ventricular obtenidos por una u otra técnica.

Se demostró que el modelo estadístico basado en mediciones de RMC predecía la aparición del objetivo primario mejor que el basado en parámetros ecocardiográficos. Esto supuso la reclasificación del riesgo de un porcentaje significativo de pacientes. Demostramos además que esta mejor capacidad predictiva se debió a una mejor capacidad técnica y no a la utilización de volúmenes ventriculares en lugar de medidas lineales, como está actualmente establecido para la ecocardiografía. Tampoco un modelo mixto combinando los índices obtenidos por ambas técnicas aportó valor adicional a la RMC aislada.

Se demostró también que la fracción regurgitante (FR) y el volumen telediastólico del VI (VTDVI) obtenidos mediante RMC estratifican adecuadamente el riesgo de

hospitalización por IC o cirugía valvular de los pacientes asintomáticos con función ventricular normal, observándose que una FR por encima del 37% y un VTDVI superior a 236 mL identifican a los pacientes de mayor riesgo.

Como objetivos secundarios, se analizó el grado de concordancia entre ambas técnicas para la estratificación de la severidad, encontrándose una amplia dispersión de los valores de FR derivados de RMC entre los distintos grados de severidad del ETT. Esta dispersión fue independiente de la calidad de la ventana acústica y de si la válvula era bi o tricúspide. También el grado de acuerdo en el estudio de tamaño y función del VI fue entre moderado o malo según el parámetro comparado. Por otra parte, en un subgrupo de pacientes se evaluó la reproducibilidad de ambas técnicas, con hallazgo de una variabilidad intra e interobservador mucho mayor en el estudio ecocardiográfico que en el de RMC.

En conclusión, en un diseño específico de comparación entre técnicas de imagen, el presente estudio demuestra la superioridad de la RMC sobre el ETT en términos de eficacia técnica y clínica. La RMC es más precisa y reproducible para graduar la severidad de la regurgitación y su impacto sobre el VI, pero, lo que es más importante, tiene mayor capacidad para predecir IC y necesidad de cirugía valvular en el seguimiento. Por todo ello, aunque persiste la necesidad de evidencia prospectiva y estudios de coste-efectividad, el presente estudio permite recomendar un uso más amplio de la RMC para guiar el manejo clínico de los pacientes con IAo crónica.

## **Summary**

Chronic aortic regurgitation (AR) is characterized by diastolic reflux of blood from the aorta into the left ventricle (LV) due to valve or aortic root distortion. This hemodynamic alteration produces anatomical and pathophysiological changes that lead to progressive ventricular remodeling and eventually, development of symptoms. It is usually an insidious and progressive disease. The most difficult clinical decision in AR is timing the surgical correction. Currently, the intervention is recommended whenever symptoms or LV dysfunction appear or LV dilation reaches previously established limits of LV size.

Thus, imaging techniques play an essential role in the diagnosis and follow-up of AR patients, to provide early detection of signs of LV damage. Among them, easy access, noninvasiveness and its low cost, render transthoracic echocardiography (TTE) as the mostly recommended imaging modality. However, recent improvement of new technologies has led to the irruption of multimodality imaging in cardiovascular medicine. Specifically, cardiac magnetic resonance (CMR) has become one of the most promising techniques to characterize valvular heart diseases due to its accuracy for monitoring LV volumes and function, as well as its ability to quantify blood flow using phase contrast.

Previous studies have demonstrated the superior technical efficacy of CMR over TTE in stratifying AR severity and analyzing its impact on the LV. This evidence, although essential, is still at a very initial stage in the hierarchical efficacy assessment framework recommended for the adoption of any novel medical imaging technique. Therefore, the main aim of this study was to undergo a formal face-to-face comparison between CMR and TTE in terms of clinical efficacy in patients with chronic AR. This

concept encompasses not only diagnostic precision and accuracy but also diagnostic and therapeutic efficacy.

For this purpose, we retrospectively studied a cohort of patients undergoing clinical follow up in two Spanish tertiary referral hospitals who had undergone a TTE and a CMR with a significant AR in a close time interval, and who showed no other evidence of cardiomyopathy. We compared the capability of the two techniques to predict a primary endpoint of AR-related complications defined as the time to hospitalization for heart failure, aortic valve surgery or cardiovascular mortality. This was accomplished by the analysis and comparison of prediction models adjusted by previously known prognostic markers such as age, sex, and comorbidities, adding imaging metrics from either technique.

We demonstrated that CMR predicted the primary endpoint better than TTE, and this resulted in a significant number of patients being reclassified according to their risk. We also revealed that CMR superiority was not only due to limitations of linear dimensions of TTE, as its prediction capability was still better after we replaced diameters by volumes in the echocardiographic model. A merged model including metrics from both techniques provide no increase in predictive capability compared to the model based exclusively on CMR.

It was possible to demonstrate that CMR regurgitant fraction (RF) and LV end-diastolic volume (LVEDV) adequately stratified the risk of hospitalization for heart failure or valve surgery in asymptomatic patients with preserved ejection fraction, showing that a RF over 37% and a LVEDV higher than 236 mL identify patients at highest risk.

As secondary goals, agreement between CMR and TTE for grading AR was studied, showing a wide scatter of CMR-derived RF values among echocardiographic grades of severity. This was not different for bicuspid vs. tricuspid valves or among ultrasound studies with suboptimal window quality. The agreement between CMR and echocardiography for assessing LV size and function was low. A reproducibility assessment in a subgroup of patients demonstrated that intra and interobserver variability were much higher for TTE than for CMR.

In summary, using the recommended methodology for comparison of diagnostic tests, CMR shows improved clinical and technical efficacy over TTE. CMR is more accurate and reproducible to grade AR severity and to evaluate its impact on the LV; besides, it provides relevant incremental clinical value in terms of prediction of heart failure and need for surgery during follow-up. In the light of these results, although prospective and cost-effectiveness studies are still needed, a wider usage of CMR should be advocated for guiding clinical management of patients with chronic AR.

## **Introducción**

La cardiopatía valvular es uno de los campos de la medicina cardiovascular de mayor interés actual debido a su gran impacto poblacional y los cambios que se han producido en su etiología, formas de presentación y tratamiento durante los últimos 60 años.<sup>1</sup> En los países industrializados, la valvulopatía reumática ha disminuido notablemente, si bien la incidencia global de enfermedad valvular no ha variado por el importante aumento de la incidencia de la etiología degenerativa. Esto se ha puesto en estrecha relación con el aumento de la esperanza de vida y la avanzada edad media poblacional.<sup>2,3</sup> Existen varias dificultades en el estudio epidemiológico de las valvulopatías, dentro de las cuales probablemente la principal es que muchas de ellas cuentan con una prolongada fase latente. Por este motivo, la información clínica aislada no es suficiente para analizar el espectro completo de enfermedades cuyos síntomas no aparecen hasta etapas avanzadas. En este sentido, estudios de cribado poblacional han estimado que la carga global de enfermedad valvular cardíaca (detectada mediante ecocardiograma) cuenta con una prevalencia global ajustada por edad del 2.5%.<sup>4</sup> Esta prevalencia aumenta marcadamente con la edad, con cifras de hasta una de cada ocho personas mayores de 75 años con valvulopatías moderadas o severas, lo que convierte a las valvulopatías en un creciente problema de salud pública. La investigación traslacional en este campo es, por tanto, una necesidad fundamental para establecer óptimas estrategias preventivas y organizativas, y planificar tanto su adecuada evaluación y estratificación como el manejo de los recursos.

En la actualidad, el diagnóstico por la imagen de la patología valvular tiene como pilar principal la ecocardiografía Doppler.<sup>5</sup> Esta técnica presenta múltiples ventajas, entre las que destacan su elevada resolución espacial y temporal, su inocuidad, rapidez, elevada

disponibilidad y excelente relación coste-beneficio. En el contexto de las valvulopatías, el ecocardiograma permite una evaluación morfológica y funcional precisa de las mismas en la mayoría de los pacientes, así como de la repercusión sobre el tamaño y función ventricular. En consecuencia, los algoritmos terapéuticos se basan en su mayoría en la combinación del estado sintomático del paciente y sus hallazgos ecocardiográficos.<sup>6-9</sup>

No obstante, la ecocardiografía no está exenta de limitaciones, como las ventanas acústicas subóptimas, ser una tecnología operador-dependiente y con frecuencia altamente dependiente de la subjetividad en sus valoraciones, o la dependencia de asunciones geométricas, entre otras. El desarrollo de nuevas técnicas de imagen como la RMC ha permitido superar algunas de ellas, además de aportar beneficios adicionales en el diagnóstico y la estratificación pronóstica de las valvulopatías. Por ejemplo, la RMC es superior al ETT en la valoración de las dimensiones, los volúmenes, la función y la masa ventriculares, la cuantificación de ciertas insuficiencias valvulares y el análisis de áreas de fibrosis miocárdica a consecuencia del daño ventricular establecido secundario a enfermedad valvular.<sup>10-13</sup>

Dentro de las cardiopatías valvulares, la IAo, definida como la incapacidad de cierre de la válvula y consecuente regurgitación de sangre de la aorta nuevamente hacia el ventrículo, es una de las valvulopatías que más adolece de las dificultades del ETT para su diagnóstico y estratificación de severidad. Tal y como se detallará en los siguientes apartados, la evaluación ecocardiográfica de la IAo requiere de la integración de múltiples parámetros cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos, algunos de ellos complejos e inaplicables o imprecisos en ciertos pacientes. Si a esto se añade la frecuente dificultad para tratar las discrepancias de severidad entre ellos, se comprende que el estudio de esta valvulopatía mediante ETT pueda resultar todo un reto.

Dado el importante papel de las técnicas de imagen en la toma de decisiones clínicas de esta patología, no es de extrañar que las citadas limitaciones del ETT, considerado hoy por hoy técnica de referencia para guiar el manejo terapéutico de la IAo, puedan tener un impacto desfavorable en el pronóstico de estos pacientes. Por ello, se han analizado los posibles beneficios de la RMC sobre el ETT en varios trabajos, si bien hasta ahora desde una perspectiva mayoritariamente de eficacia técnica.<sup>14-19</sup>

La presente Tesis Doctoral fue diseñada como un estudio comparativo “cara a cara” con el objetivo de evaluar en estos pacientes si la superioridad técnica de la RMC sobre el ETT se traduce también en una mejor eficacia clínica. Para ello, se realizó en primer lugar un análisis comparativo de la eficacia técnica de ambas, para posteriormente evaluar su capacidad predictiva de eventos en el seguimiento, considerando como tales la hospitalización por IC, necesidad de cirugía valvular aórtica o mortalidad de origen cardiovascular.

Este estudio ha sido posible gracias a la iniciativa clínica de los servicios de Cardiología de dos centros terciarios españoles, el Hospital Universitario Gregorio Marañón y el Hospital Clínico de Valladolid. Ambos centros cuentan con una amplia disponibilidad para ambas técnicas y habían implementado previamente unos protocolos clínicos muy similares que establecen que en aquellos pacientes con IAo crónica significativa debe realizarse sistemáticamente una RMC para la cuantificación de la FR, el estudio del tamaño y la función ventricular izquierda así como las dimensiones de la aorta torácica. Dichos protocolos fueron las semillas que años después han traído como fruto la posibilidad de realizar una comparación directa de ambas herramientas diagnósticas en términos de eficacia técnica y clínica.

Para poner el estudio en contexto, en la presente introducción se revisan las generalidades de esta patología, con una descripción inicial de su epidemiología,

mecanismos, etiología e historia natural. Posteriormente se analizará el diagnóstico por imagen mediante ETT y RMC. Seguidamente, se revisarán las indicaciones quirúrgicas admitidas actualmente en las guías de práctica clínica, basadas en criterios clínicos y puntos de corte ecocardiográficos, así como los resultados clínicos de los pacientes guiados por estos criterios. A continuación, se desglosará el marco de evaluación, basado en unos estratos de eficacia, que debe seguirse de cara a la valoración integral y comparación de las tecnologías de diagnóstico. Finalmente, se detallarán aquellos estudios previos que, con distintos puntos de vista, han abordado cuestiones similares sobre el empleo de la RMC en IAo.

## Generalidades

### Definición

La IAo se define como la incompetencia de la VAo para lograr un adecuado cierre, determinando un reflujo de sangre procedente de la aorta hacia el VI durante la diástole. La IAo puede producirse por alteraciones estructurales de las propias valvas que constituyen la válvula sigmoidea aórtica, generando un cierre incompleto, por distorsión o dilatación de la raíz aórtica y de la aorta ascendente; o bien por la combinación de ambas.

### Reseña histórica

La primera descripción historia que poseemos sobre la IAo data del siglo IX d.C. y se atribuye a Abu Bakr Muhammad ibn Zakariya al Razi, conocido con el nombre latino Rhazes. Fue un matemático, químico, astrónomo, filósofo y uno de los médicos persas más representativos de la medicina islámica de la época. En sus escritos, se describe a un hombre que le consultaba por palpitations, y al ser examinado, presentaba un intenso latido ventricular izquierdo, que jamás había presenciado, así como un fuerte pulso braquial que era incluso visible.<sup>20</sup> No obtuvo, con ello, un diagnóstico exhaustivo de la enfermedad, pero se trata sin duda de una descripción similar de la semiología a la que siglos más tarde se referiría Sir Dominic Corrigan.<sup>21</sup> Este, junto con sir Thomas Watson, al notar el rápido ascenso y colapso de las arterias del cuello en los pacientes con IAo acuñarían el término de “pulso en martillo de agua”.<sup>22</sup> Estos autores son los primeros de una larga lista de médicos cuyas contribuciones han ido quedando con nombre propio en la historia de la cardiopatía valvular, tal es así que a pocas patologías se les conocen tantos epónimos como a la IAo. En el siglo XIX, Sir Austin Flint bautizaría un soplo con su mismo nombre para referirse al soplo mesodiastólico mitral que se ausculta en presencia

de IAo severa, dada la reducción de la apertura de la valva anterior mitral durante la diástole por el propio chorro de regurgitación.<sup>23</sup> El signo de Musset, hace referencia al balanceo involuntario de la cabeza en reposo. Los signos de Quincke, Becker y Müller a la pulsación del lecho ungueal, los vasos retinianos o la úvula, respectivamente.<sup>24</sup> Existen estudios que han tratado de determinar la sensibilidad y especificidad de cada uno de estos signos.<sup>25</sup> Sin embargo, con el desarrollo de las técnicas de imagen, estos signos han quedado completamente en desuso y relegados a fines esencialmente académicos.<sup>26,27</sup>

## Epidemiología

La IAo constituye la tercera valvulopatía en frecuencia tras la estenosis aórtica y la insuficiencia mitral, representando el 10,4% de la valvulopatía nativa en el *Euro Heart Survey*.<sup>28,29</sup> Su prevalencia estimada es del 4,9% en el estudio Framingham, siendo del 0,5% para IAo moderada o severa.<sup>30</sup> La prevalencia de la IAo aumenta con la edad, estando documentada en hasta el 15% de adultos mayores de 65 años en estudios de cribado.<sup>31</sup> Además, el riesgo poblacional se duplica aproximadamente cada 10 años, de forma que el envejecimiento de la población conllevará con toda probabilidad un aumento marcado de su prevalencia.<sup>4,32</sup>

La IAo es una enfermedad significativamente más frecuente en hombres, con una prevalencia de enfermedad moderada o severa del 13% en varones y del 8,5% en mujeres.<sup>32</sup> Los motivos de esta diferencia no están completamente aclarados. En primer lugar, es cierto que las mujeres están más frecuentemente infradiagnosticadas no solo en IAo sino en general en la cardiopatía valvular.<sup>4</sup> Pero independientemente de esto, han de existir otros mecanismos no dilucidados. Así, por ejemplo, aunque la válvula aórtica bicúspide (VAB) es hasta tres veces más frecuente en hombres que en mujeres,<sup>33</sup> incluso en esta etiología se ha demostrado que los hombres suelen presentar más comúnmente

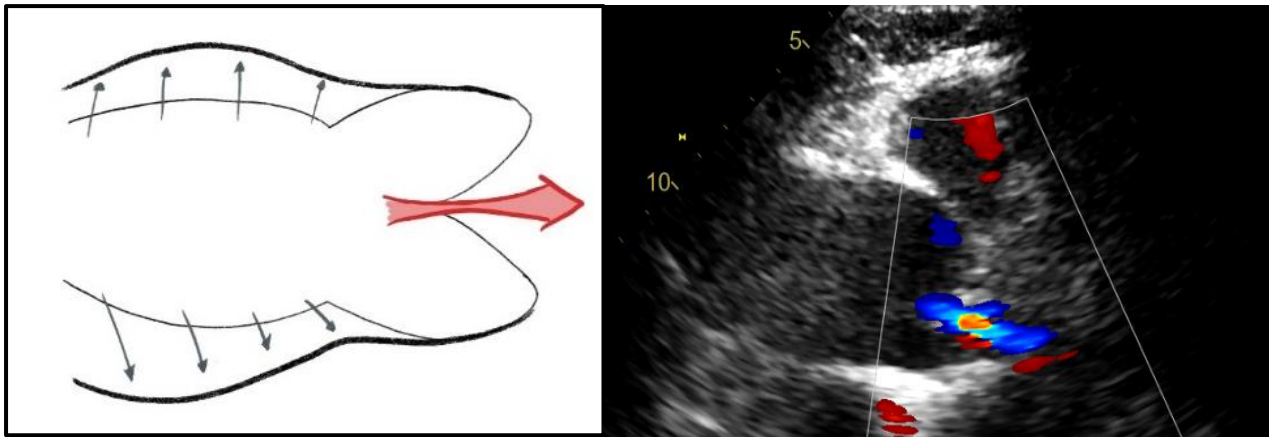
insuficiencia (45% en varones frente a 27% en mujeres según el registro NHLBI GenTAC), mientras que las mujeres presentan mayor prevalencia de estenosis.<sup>34,35</sup>

## **Mecanismos implicados**

Tal y como se ha mencionado, existen dos mecanismos principales por los que se puede producir IAo, siendo estos la enfermedad de la propia válvula y la de la raíz aórtica, cuya dilatación distorsiona la posición de las valvas impidiendo su correcta aposición. Sobre esta base, la clasificación funcional propuesta por Khoury y colaboradores,<sup>36</sup> con una orientación principalmente médico-quirúrgica, divide la IAo en tres mecanismos básicos:

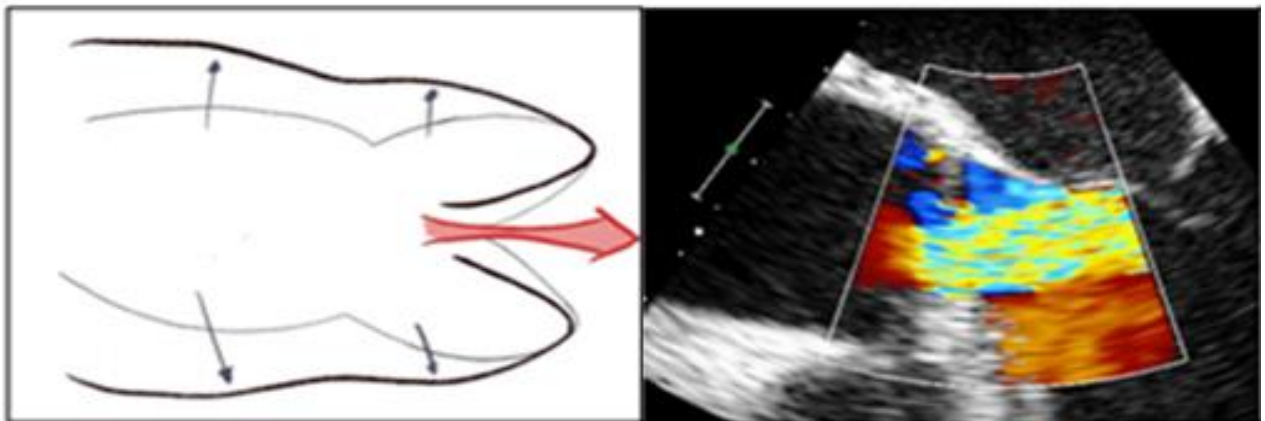
**Insuficiencia aórtica Tipo I:** Caracterizada por la presencia de velos normales y movimiento normal de los mismos. Secundaria a dilatación del anillo aórtico, que genera un desplazamiento externo de las comisuras, es responsable de la disminución de la coaptación de las cúspides y causa por ello IAo central. Se subdivide a su vez en cuatro tipos:

- Tipo Ia: Secundaria a la dilatación de la unión sino-tubular y la aorta ascendente distal, generalmente en relación con patología degenerativa.



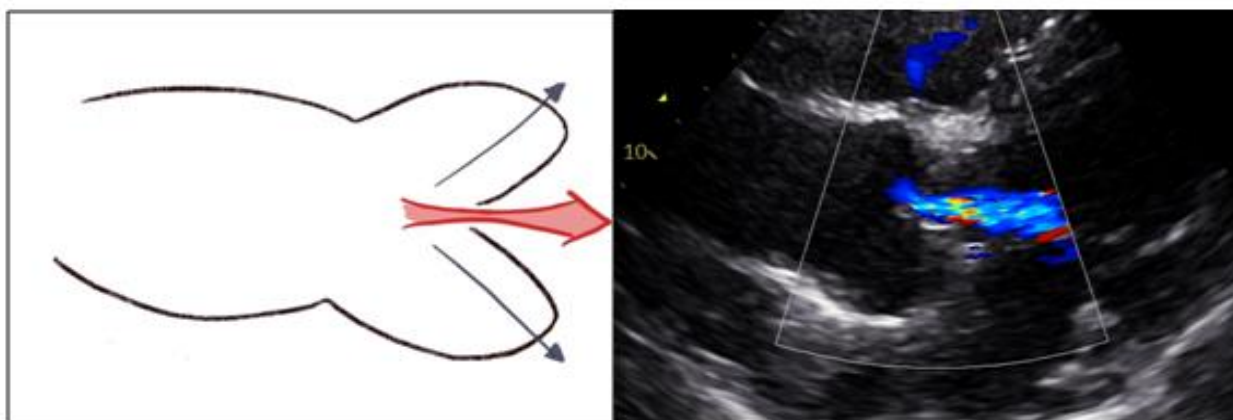
**Figura 1.** IAo secundaria a mecanismo tipo Ia. El gráfico de la izquierda muestra la explicación teórica. A la derecha, una imagen ecocardiográfica en la que se observa una aorta con la unión sino-tubular borrada y dilatación de la aorta ascendente, con regurgitación aórtica secundaria.

- Tipo Ib: A consecuencia de la dilatación de los senos de Valsalva y la unión sino-tubular, asociada típicamente al síndrome de Marfan.



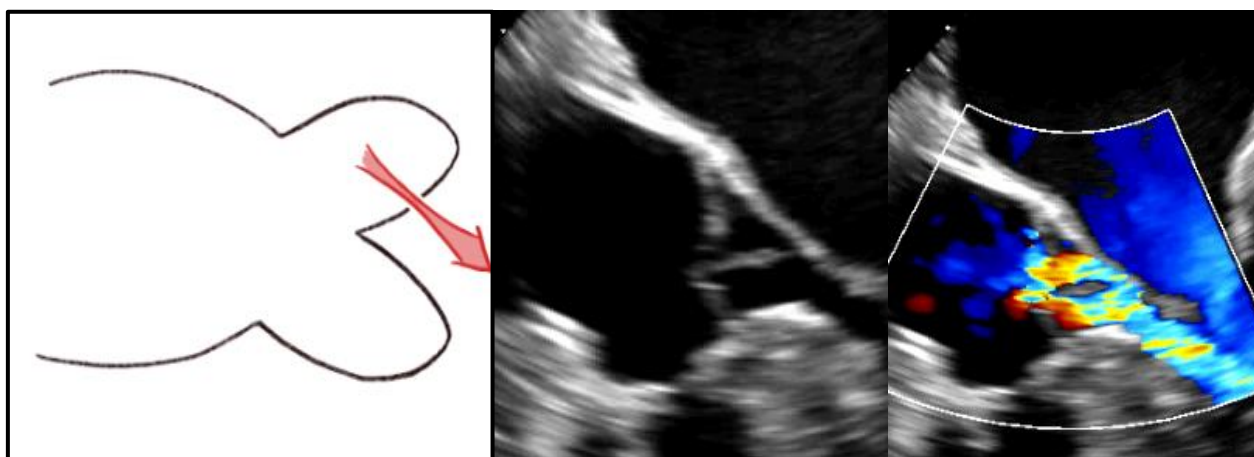
**Figura 2.** IAo secundaria a mecanismo tipo Ib. El gráfico de la izquierda muestra la explicación teórica. A la derecha, imagen ecocardiográfica obtenida mediante ETE en plano longitudinal a 130°. La imagen se muestra invertida para concordar con el esquema. Se observa un chorro de IAo central severa secundaria a dilatación de los senos de Valsalva (45 mm), con borramiento de la unión sino-tubular.

- Tipo Ic: Secundaria a la dilatación del propio anillo aórtico o la unión aorto-ventricular.



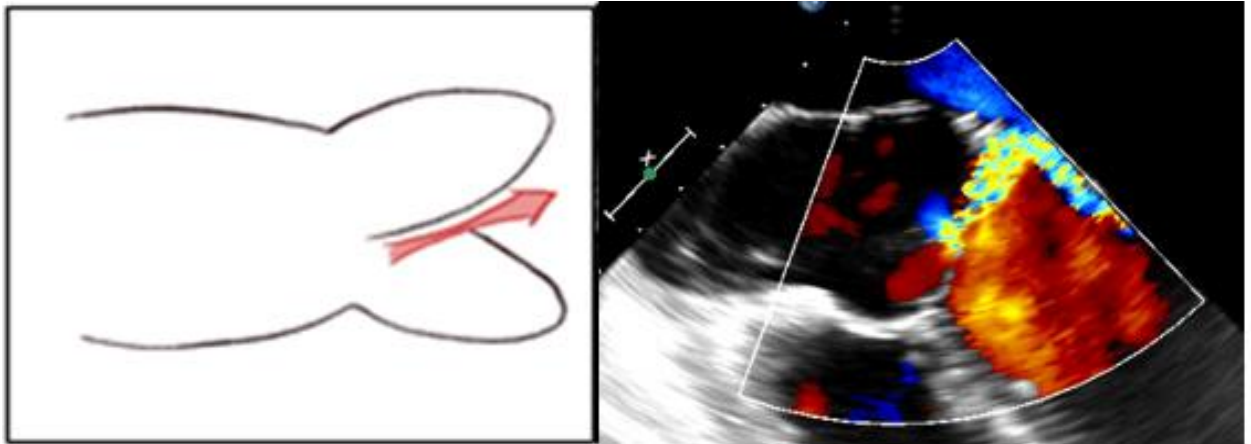
**Figura 3.** IAo secundaria a mecanismo tipo Ic. El gráfico de la izquierda muestra la explicación teórica. La imagen de la derecha, un ecocardiograma con IAo secundaria a dilatación del anillo aórtico.

- Tipo Id: Producida por la perforación de una de las cúspides, sin que exista dilatación del anillo aórtico. Las principales etiologías de este tipo serían traumática e infecciosa.



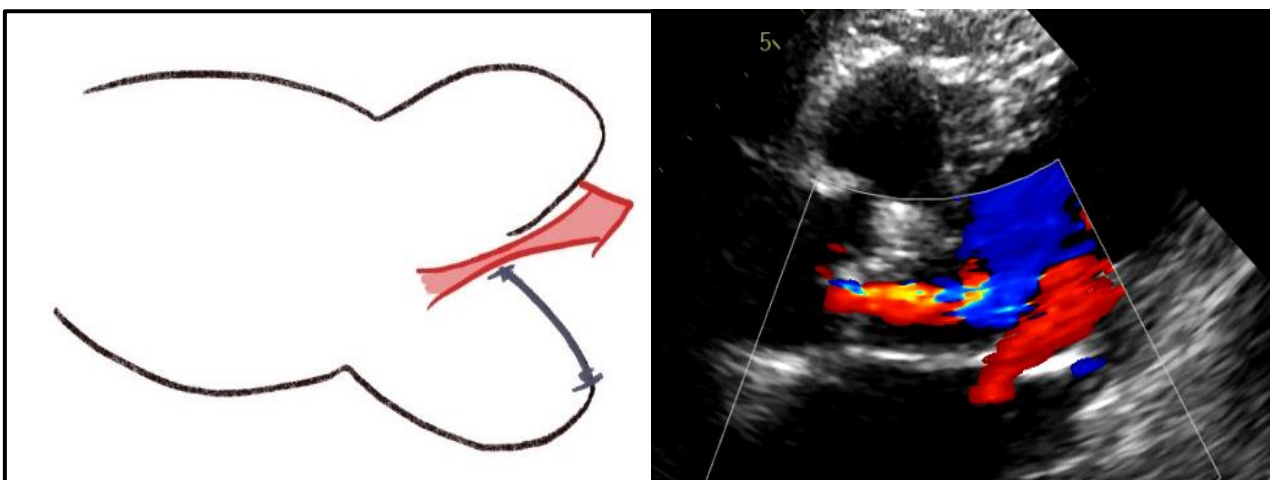
**Figura 4.** IAo secundaria a mecanismo tipo Id. El gráfico de la izquierda muestra la explicación teórica. Las imágenes de la derecha fueron obtenidas mediante ETE en plano longitudinal a 130°, mostrándose de forma invertida para concordar con el esquema. En la imagen central se observa la perforación de uno de los velos con prolapso de parte de éste hacia el TSVI, generando dos chorros de IAo tal y como se muestra mediante Doppler color en la imagen de la derecha.

**Insuficiencia aórtica Tipo II:** Producida por el prolapso secundario a exceso de tejido de las cúspides y la disrupción comisural. Característicamente presenta un chorro excéntrico y no siempre puede establecerse una etiología concreta, aunque en muchas ocasiones está en relación con patología degenerativa.



**Figura 5.** IAo secundaria a mecanismo tipo II. El gráfico de la izquierda muestra la explicación teórica. La imagen de la derecha muestra cómo el prolapso de uno de los velos condiciona un chorro de regurgitación excéntrico.

**Insuficiencia aórtica Tipo III:** IAo secundaria a la retracción de los velos valvulares. Típicamente se asocia a fiebre reumática o patología degenerativa. En estas lesiones, una o más cúspides no alcanzan la opuesta por restricción de su movimiento, secundaria a engrosamiento por fibrosis o calcificación.



**Figura 6.** IAo secundaria a mecanismo tipo III. El gráfico de la izquierda muestra la explicación teórica. La imagen de la derecha muestra la imagen ecocardiográfica de una VAo calcificada, con engrosamiento de ambos velos, que condiciona retracción de los mismos con la consecuente IAo.

## Etiología

Las Guías de práctica clínica de la ESC/EACTS consideran como principales causas de enfermedad de la propia válvula aórtica la degeneración senil, la valvulopatía bicúspide, la endocarditis infecciosa y la fiebre reumática.<sup>5</sup> Otras causas menos frecuentes son la degeneración de prótesis biológicas y las complicaciones derivadas de patología congénita, como el daño valvular secundario a una comunicación interventricular perimembranosa o una estenosis subaórtica. La IAo periprotésica iatrogénica como complicación del implante valvular aórtico transcatóter (TAVI) en el contexto de estenosis aórtica es una etiología de reciente aparición y creciente interés en países desarrollados.<sup>37-39</sup> Otras causas mucho menos frecuentes son el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide o la enfermedad de Takayasu.<sup>30,40-42</sup> Por otra parte, entre las causas que afectan a la raíz aórtica se incluyen la dilatación aórtica idiopática o asociada a la edad, la ectasia anuloaórtica, la aortopatía asociada al síndrome de Marfan o Ehlers Danlos, la disección aórtica, la enfermedad vascular del colágeno y la sífilis, entre otras.<sup>5,42,43</sup>

De todas ellas, la patología degenerativa y la valvulopatía bicúspide son las principales etiologías en los países desarrollados, sumando entre ambas en torno a dos tercios del total.<sup>6,28</sup> Frecuente en los países en vías de desarrollo, la prevalencia de la valvulopatía reumática es ahora muy baja en Europa y Estados Unidos debido a los cambios higiénicos y la prevención primaria.<sup>2,30,40</sup>

Los pacientes con afectación congénita valvular o de la raíz aórtica, así como aquellos con VAB o síndrome de Marfan, constituyen los grupos con aparición más precoz de la enfermedad. La IAo asociada a enfermedad reumática también puede presentarse en la segunda o tercera década de la vida. Por el contrario, la enfermedad

degenerativa suele debutar más allá de los 65 años, por lo que la IAo presenta una distribución etaria bimodal.

## **Fisiopatología e Historia Natural**

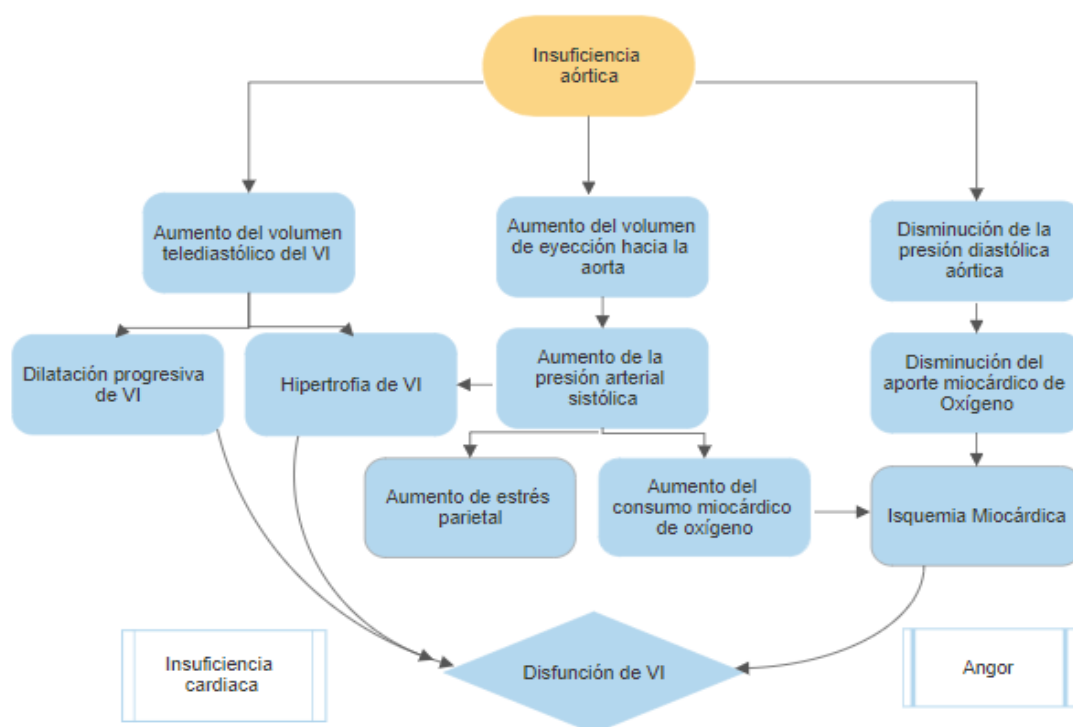
En la IAo crónica, el flujo retrógrado entre la aorta y el VI genera una sobrecarga predominantemente de volumen, pero también de presión sobre el VI. La primera de ellas condiciona un aumento del VTDVI, que resulta de la suma del volumen anterógrado procedente de la aurícula izquierda y el volumen regurgitante (VR). El aumento del VTDVI se acompaña a su vez de aumento del volumen sistólico por el mecanismo de Frank-Starling. Por otra parte, la sobrecarga de presión es secundaria a la hipertensión arterial sistólica derivada del aumento del volumen sistólico aórtico.

En fases precoces, el VI se adapta a la sobrecarga de volumen mediante la hipertrofia excéntrica por elongación de las miofibrillas. El volumen y la masa del VI aumentan de forma proporcionada y la pendiente de la relación presión-volumen del VI es normal, de forma que no aumentan las presiones de llenado del VI.

Con el tiempo, el remodelado ventricular, la dilatación progresiva del VI y la HTA sistólica aumentan el estrés parietal y disminuyen la elastancia sistólica como primer signo de disfunción miocárdica, aunque la FEVI persiste normal, enmascarada por el aumento de la precarga. En fases avanzadas, el aumento de estrés parietal produce un mayor deterioro progresivo de la función sistólica, de forma que la función miocárdica puede quedar dañada de forma irreversible.<sup>13</sup> En este punto, el aumento de las presiones de llenado del VI lleva a la aparición de los síntomas de IC. También puede aparecer angina como resultado de la reducción de la reserva de flujo coronario a medida que la presión diastólica aórtica disminuye.

Tradicionalmente, la IAo se ha considerado una enfermedad relativamente indolente, con una fase muy prolongada en la que los pacientes permanecen asintomáticos y sin daño miocárdico subyacente. De hecho, una serie clásica demostró una tasa de eventos adversos de menos del 5% anual, con un 58% de los pacientes vivos, asintomáticos y con función ventricular normal tras 11 años de seguimiento.<sup>44</sup>

Sin embargo, series más recientes han mostrado que la IAo es una enfermedad menos benigna de lo que se creía, con una supervivencia a los 10 años del 78%. Esto implica una tasa de mortalidad en torno al 2,2% al año, bastante superior a lo previamente documentado.<sup>45</sup> Este cambio en el impacto pronóstico de la IAo demostrado en los últimos años podría deberse en parte a que la enfermedad se diagnostica cada vez más en pacientes de edad avanzada, en los que la mayor rigidez del VI podría conllevar una peor tolerancia a estos cambios hemodinámicos.



**Figura 7.** Esquema representativo de la fisiopatología de la IAo.

## Diagnóstico por imagen

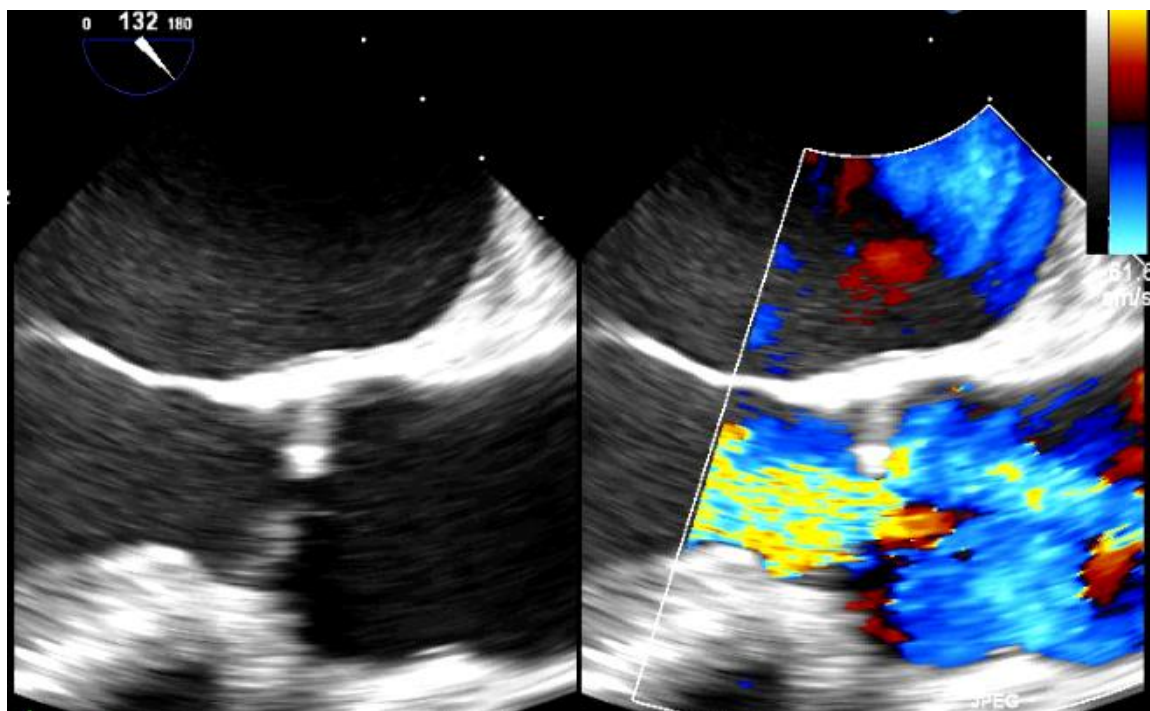
Las técnicas de imagen desempeñan un papel fundamental en la toma de decisiones clínicas de la IAo y se fundamentan básicamente en la ecocardiografía y la RMC.

### Estudio de IAo mediante ecocardiograma

La evaluación ecocardiográfica de la IAo incluye la integración de información proveniente de imágenes de la raíz aórtica, la VAo, y el VI. El ETT permite estudiar la morfología y anatomía de la válvula (tricúspide, bicúspide, unicúspide o cuatricúspide), debiendo prestar especial atención a la patología de las cúspides (redundancia, grosor, restricción, movilidad, etc), alteraciones de las comisuras, así como las dimensiones y morfología de la raíz (tamaño del anillo, medidas del segmento sinusal, unión sino-tubular y aorta ascendente). Con ello, se debería poder obtener la información necesaria para concretar la etiología y el mecanismo de la disfunción valvular.<sup>5,46</sup> En cuanto a la evaluación de la severidad, no existe un único parámetro que pueda medirse en todos los pacientes y estratificar adecuadamente esta patología de forma aislada. Por ello, se aboga por un enfoque integrador de parámetros cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos, descritos a continuación.<sup>5,46,47</sup>

#### *Estimación de la severidad mediante parámetros cualitativos*

*Morfología valvular:* En algunos casos, la propia evaluación morfológica de la VAo resulta relevante de cara a la cuantificación, puesto que el hallazgo de velos anormales, un gran defecto de coaptación o incluso la eversión de un velo (“flail”) resulta indicativo per se de IAo severa.<sup>48</sup>

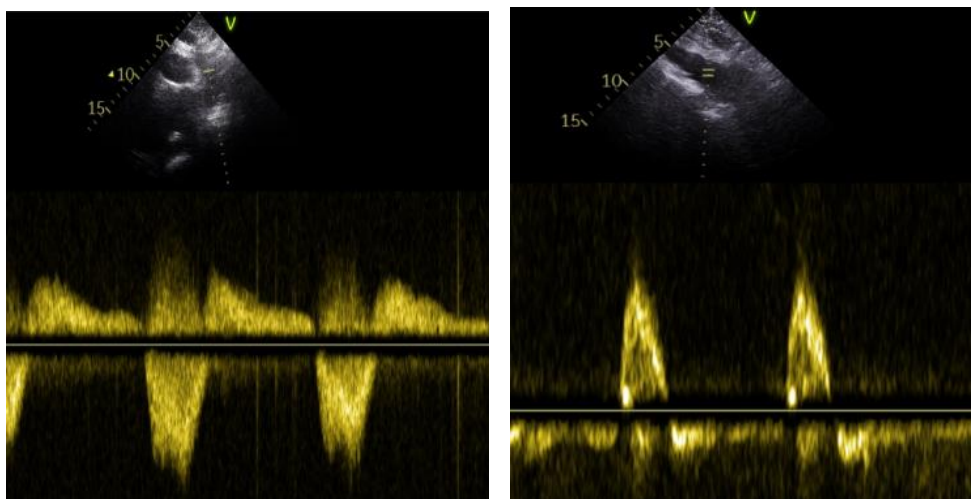


**Figura 8** La imagen de la izquierda muestra como la sola evaluación de la morfología valvular con ecocardiograma 2D nos muestra un defecto de coaptación significativo que se correlaciona, en la imagen con Doppler color con un gran chorro de IAo a dicho nivel.

*Características del chorro en Doppler color:* La visualización en múltiples planos del chorro regurgitante mediante Doppler color aporta información sobre la etiología (por ejemplo, un chorro excéntrico suele ser sugestivo de prolapso o perforación) y también es esencial para la estratificación de severidad.<sup>49</sup> Chorros centrales y pequeños generalmente orientan hacia enfermedad leve, si bien chorros excéntricos pueden ser más complejos de lo que aparentan en un único plano y deben ser clasificados con precaución. Se debe tener en cuenta que el área y la longitud del chorro visualizados por Doppler-color están escasamente relacionados con el grado de IAo, y se ven afectados por el gradiente de presión entre el ventrículo y la aorta así como por la complianza del VI. Por tanto, aunque estos criterios pueden aportar información adicional, no se recomiendan de forma aislada para cuantificar la gravedad de la IAo.<sup>50</sup>

*Doppler continuo:* El análisis de la señal espectral mediante Doppler continuo del chorro de IAo puede contribuir a su estratificación, puesto que una señal débil apunta hacia una IAo leve. Sin embargo, el valor de este criterio es limitado puesto que existe una superposición significativa entre las formas moderada y severa en las señales más densas.<sup>5,46,51</sup>

*Doppler pulsado:* El hallazgo en un plano supraesternal de flujo diastólico reverso en aorta descendente ha demostrado ser proporcional al grado de severidad de la IAo. A medida que la regurgitación aumenta, también se incrementa la duración y la velocidad del flujo reverso. La inversión holodiastólica del flujo, sobre todo si presenta una velocidad en telediástole superior a 18 cm/s, se considera uno de los criterios ecocardiográficos más valiosos de gravedad.<sup>52</sup> El flujo aórtico retrógrado puede también observarse en otras afecciones como el ductus arterioso persistente o la fístula arteriovenosa en miembros superiores, por lo que estas patologías infrecuentes deben ser excluidas. Aunque su sensibilidad es limitada (50%), la presencia de este reflujo en aorta abdominal ha demostrado ser 100% específica de gravedad de la regurgitación.<sup>53</sup>

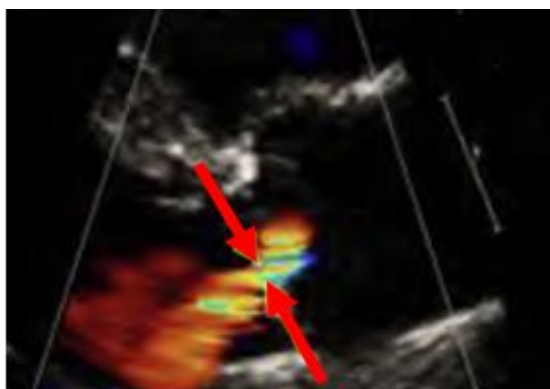


**Figura 9** Hallazgo mediante Doppler pulsado de inversión del flujo en aorta descendente (panel izquierdo) y abdominal (panel derecho).

*Otros:* la visualización de la apertura diastólica precoz de la VAo o el cierre precoz de la válvula mitral son también hallazgos complementarios sugestivos de IAo significativa.<sup>54</sup>

### ***Estimación de gravedad mediante parámetros semicuantitativos***

*Ancho de la vena contracta:* La *vena contracta* se define como el menor diámetro del flujo a nivel de la VAo en el tracto de salida del VI (TSVI), inmediatamente por debajo de la zona de convergencia y perpendicular a la dirección del chorro regurgitante. Se recomienda su medición preferiblemente en paraesternal eje largo, si bien otros planos como el apical son alternativas válidas.<sup>5</sup> Este parámetro cuenta con las ventajas de ser relativamente fácil y rápido de obtener y no depender de factores hemodinámicos. Además, es válido en chorros excéntricos, si bien no debe emplearse en caso de chorros de regurgitación múltiples, pues sus mediciones no deben sumarse. Se considera una regurgitación leve cuando su ancho es menor de 3 mm, mientras que un tamaño superior a 6 mm se correlaciona con regurgitación severa con una sensibilidad del 95% y especificidad del 90%.<sup>55,56</sup>



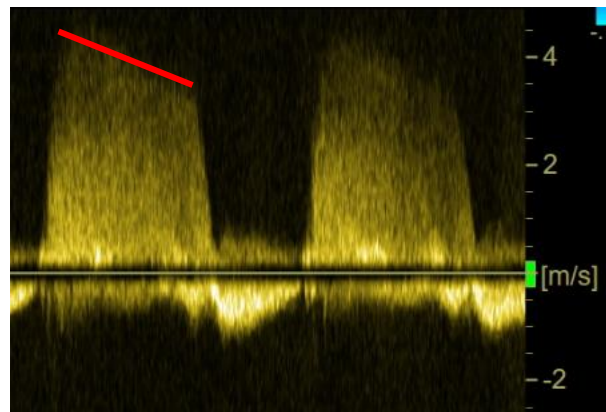
**Figura 10.** Imagen de ecocardiograma en la que se muestra la medición de la vena contracta en un chorro de IAo, determinada en un plano paraesternal eje largo.

*Anchura del chorro en relación con el del TSVI:* una relación entre ambos superior al 65%, medida preferiblemente en el plano paraesternal eje largo, se ha considerado también un criterio sugerente de severidad de la IAo.<sup>50</sup> De forma similar, se puede calcular la relación entre el área del chorro de regurgitación y el TSVI valoradas en un zoom del plano paraesternal eje corto.

*Tiempo de hemipresión:* La velocidad de desaceleración del flujo en diástole refleja la ecualización de las presiones entre el VI y la aorta. Así, cuanto más severa es la regurgitación, antes se igualan las presiones. Esto puede estudiarse mediante el análisis de la señal espectral del Doppler continuo del chorro de IAo, de forma que, a mayor severidad, más inclinación de la pendiente de caída del espectrograma. Como limitación, se trata de un parámetro que depende de factores secundarios como son las resistencias vasculares sistémicas o la complianza de la aorta o del VI. A pesar de ello, puede emplearse como un hallazgo adicional, y tiene especial interés ante tiempos cortos, sobre todo inferiores a 200 milisegundos, que traducen casi invariablemente una IAo severa.<sup>57-</sup>

59

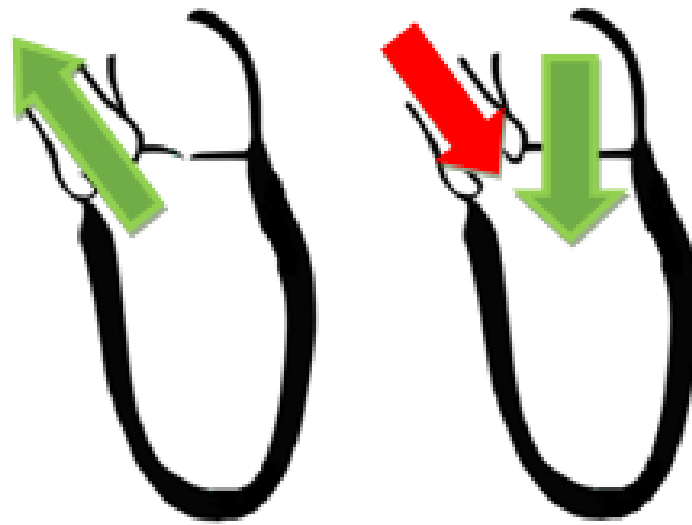
**Figura 11** Espectrograma de IAo y medición del tiempo de hemipresión. En este ejemplo, se trata de una pendiente no muy inclinada, obteniéndose un valor de 430 ms, no sugestivo de severidad de la lesión regurgitante.



### ***Parámetros cuantitativos en la gradación de severidad de IAo***

*Medición del área de isoconvergencia proximal o método de PISA:* el estudio de la zona de convergencia de flujo obtenida en plano apical tres o cinco cámaras o en plano paraesternal permite la determinación del VR y del área del orificio regurgitante efectivo.<sup>60,61</sup> Un área  $\geq 30 \text{ mm}^2$  o un VR  $\geq 60 \text{ mL}$  indican que la IAo es severa. Entre las principales ventajas de este método, destaca que puede emplearse incluso en presencia de otras valvulopatías. Sin embargo, la principal limitación es que no es factible en un significativo porcentaje de pacientes, ya sea por una ventana ecocardiográfica subóptima, por calcificación valvular aórtica que limite las mediciones precisas, o por la presencia de múltiples chorros de regurgitación. Aparte, si el chorro de IAo se evalúa en plano paraesternal eje largo, la señal Doppler queda completamente perpendicular a la orientación del chorro, dificultando la medición del radio. Además, el método de PISA conlleva la asunción de una geometría esférica del orificio de regurgitación que no siempre es cierta. Por último, pequeños errores en la medición del radio de PISA conducen a errores sustanciales en la determinación del ORE. Probablemente por todo ello sólo existe un trabajo que avale la superioridad de estos criterios cuantitativos para predecir la evolución clínica en pacientes con IAo.<sup>45</sup>

*Cuantificación indirecta:* En pacientes con IAo aislada, el cálculo del VR aórtico puede realizarse mediante la diferencia del volumen sistólico del VI menos el volumen de entrada, es decir, aquel que alcanza el VI a través de la válvula mitral. El volumen sistólico sería el producto del área valvular y la integral de tiempo-velocidad en ese punto medida mediante Doppler pulsado. Con ello puede también calcularse la FR, que resulta del cociente entre el VR y el volumen sistólico a través de la válvula regurgitante.



**Figura 12.** El cálculo indirecto del volumen regurgitante se determina mediante la diferencia entre el volumen sistólico a través del VI menos el volumen que entra al mismo a través de la válvula mitral.

Otra alternativa es determinar el volumen sistólico del VI mediante la diferencia entre VTDVI y VTSVI por el método de Simpson biplano. De esta forma, el VR es la diferencia entre éste y el volumen sistólico a través de otra de las válvulas no regurgitantes, habitualmente la mitral.<sup>62,63</sup> La cuantificación de la IAo utilizando ambos métodos volumétricos presenta buena correlación, alcanzando valores de coeficientes de correlación para el volumen sistólico, el VR y la FR de 0,97, 0,95 y 0,93, respectivamente.<sup>64</sup> Además, no presenta las barreras derivadas de las características de la válvula o del propio chorro (excéntricos o múltiples). Sin embargo, ambos métodos cuentan con importantes limitaciones. La más importante es la imprecisión derivada de la necesidad de medir el anillo mitral y/o el TSVI, asumiendo en ambos casos una geometría esférica que no representa la realidad. Además, se requiere especial cuidado en la medición de los diámetros, puesto que al estar elevados al cuadrado pequeños errores de medida condicionan importantes cambios en los resultados. Por último, exige descartar la presencia de cortocircuitos u otras valvulopatías.<sup>46</sup>

### ***Estudio de volúmenes y función ventricular mediante ETT***

Tan importante como la cuantificación del grado de regurgitación en el ETT es determinar su repercusión sobre el VI. En el caso de la IAo, la dilatación del VI, particularmente cuando la FEVI sigue siendo normal, es un signo que apoya que ésta sea significativa. Por el contrario, un tamaño ventricular normal prácticamente excluye que estemos ante una IAo crónica severa. Los parámetros más utilizados para describir el VI son los diámetros y los volúmenes, calculados tanto al final de la diástole como de la sístole.<sup>65</sup> El método de Simpson biplano es el método más recomendado para el cálculo de los volúmenes y a partir de ellos, la FEVI.<sup>66,67</sup> La medición de los diámetros cuenta con la ventaja de su rápida y fácil obtención. Las limitaciones de la medida de las dimensiones lineales se deben a la posible alineación incorrecta del plano de la imagen y la asunción de supuestos geométricos no necesariamente adecuados en caso de VI dilatados como en la IAo significativa. De hecho, la correlación entre diámetros y volúmenes empeora progresivamente con la dilatación ventricular, de forma que un pequeño aumento de diámetro puede corresponder a un gran aumento de volumen en ventrículos dilatados. Por estos motivos, algunos autores abogan por la medida de los volúmenes en este contexto.<sup>68</sup>

### ***Estudio de la aorta mediante ETT***

El ETT no es la técnica de elección para la valoración completa de la aorta, si bien permite la valoración adecuada de varios de sus segmentos. En la ventana paraesternal eje largo puede evaluarse en la mayoría de los casos la raíz aórtica y el tercio proximal de la aorta ascendente. En la ventana supraesternal puede valorarse el cayado aórtico, el origen de los troncos supraaórticos y la parte proximal de la aorta descendente. En algunos casos, el plano subcostal permite también visualizar la aorta abdominal. Fuera de estos segmentos, la capacidad del ETT es muy limitada y debe complementarse con abordaje

transesofágico, que supera parte de las limitaciones de la valoración de la aorta torácica descendente o con RMC, que permite una valoración integral de la aorta intratorácica.<sup>69</sup>

## **Estudio de IAo mediante resonancia magnética cardiaca**

A pesar de que el ETT sigue siendo la modalidad de primera línea en el estudio de la IAo, las limitaciones previamente descritas restan validez a la técnica. La RMC es una técnica no invasiva y segura basada en la administración de pulsos de radiofrecuencia en presencia de un campo magnético.<sup>70,71</sup> Es una modalidad poco operador-dependiente, que aporta la vista de todo el corazón sin limitaciones de ventana acústica, pudiéndose obtener un número ilimitado de planos y orientaciones. Esta capacidad de obtención de imágenes en cualquier orientación espacial la hace menos dependiente de asunciones geométricas.

Como principales inconvenientes, precisa de un mayor tiempo de adquisición y presenta contraindicaciones como la presencia de dispositivos médicos (marcapasos o desfibriladores, clips de aneurismas, implantes cocleares) o material ferromagnético alojado accidentalmente en el organismo.<sup>72</sup> Algunos pacientes no toleran la exploración por claustrofobia, si bien los protocolos de sedación superficial basados en benzodiazepinas a dosis bajas son seguros y disminuyen el número de pruebas fallidas.<sup>73</sup> Por otra parte, la adquisición puede ser compleja en pacientes con arritmias no controladas, o que no pueden mantenerse en apnea, aunque el manejo de ambos problemas ha mejorado con el desarrollo de secuencias de disparo único y navegadores para la sincronización respiratoria.<sup>74</sup> Por último, la RMC es una técnica con menor disponibilidad y un coste mayor que la ecocardiografía.

Dirigida al estudio de la IAo, la RMC aporta importantes ventajas tanto en la cuantificación de la severidad de la regurgitación como en el estudio de la aorta y del remodelado del VI.<sup>19,46,75</sup>

### **Valoración morfológica de la válvula**

Las imágenes de cine permiten el estudio de la morfología valvular y de la raíz aórtica, así como el análisis del mecanismo de la IAo y la etiología subyacente.<sup>76</sup> Como limitación, puesto que la reconstrucción se realiza a partir de varios ciclos cardiacos, cuerpos muy móviles como nódulos de calcio o vegetaciones de endocarditis pueden pasar inadvertidos.<sup>70,71</sup> Sin embargo, en la mayoría de los casos la información de la RMC es suficiente para describir el mecanismo causante de la regurgitación.<sup>77</sup>

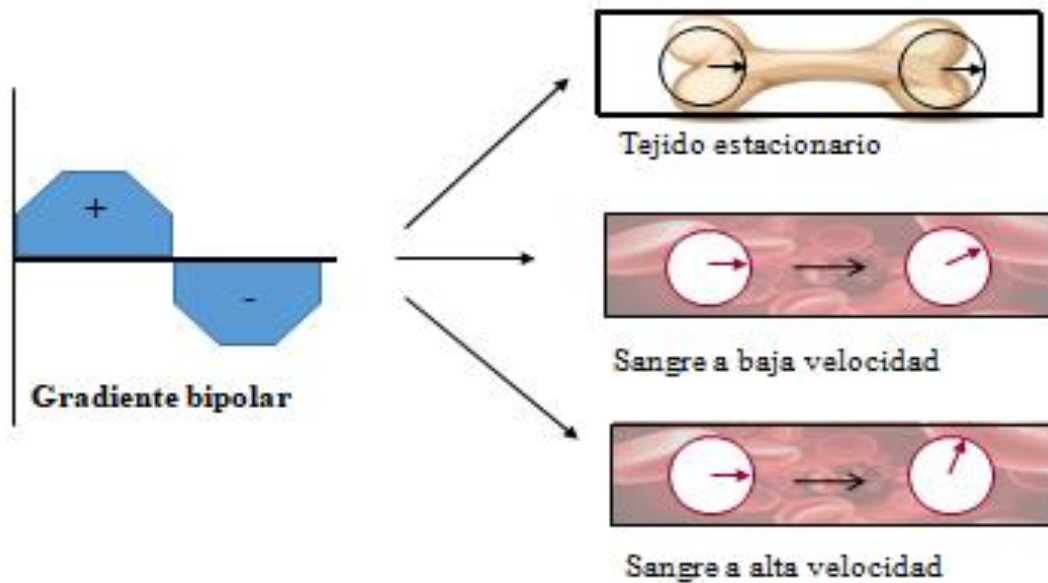
La RMC permite el estudio morfológico del orificio regurgitante anatómico determinado por planimetría de la VAo, que muestra una adecuada correlación con el ORE medido mediante ETT por el método de PISA o el VR obtenido mediante angiografía invasiva.<sup>77,78</sup> Un orificio regurgitante anatómico superior a 0,48 cm<sup>2</sup> predice gravedad de la IAo con una sensibilidad del 83% y especificidad del 97%.<sup>78</sup> En la práctica, este método se ve limitado por el efecto de volumen parcial, esto es, la mezcla de las distintas intensidades de los tejidos situados en el mismo vóxel, que disminuye su precisión, especialmente en válvulas degenerativas.

### **Cuantificación de la regurgitación aórtica**

#### ***Mediciones directas***

El método más ampliamente empleado para la cuantificación de la IAo mediante RMC se basa en la medición de los volúmenes anterógrados y retrógrados mediante la técnica de contraste de fase.<sup>79-83</sup> Esta técnica emplea un gradiente de campo bipolar, cuyos dos lóbulos tienen igual duración e intensidad, pero polaridad inversa. Así, los protones

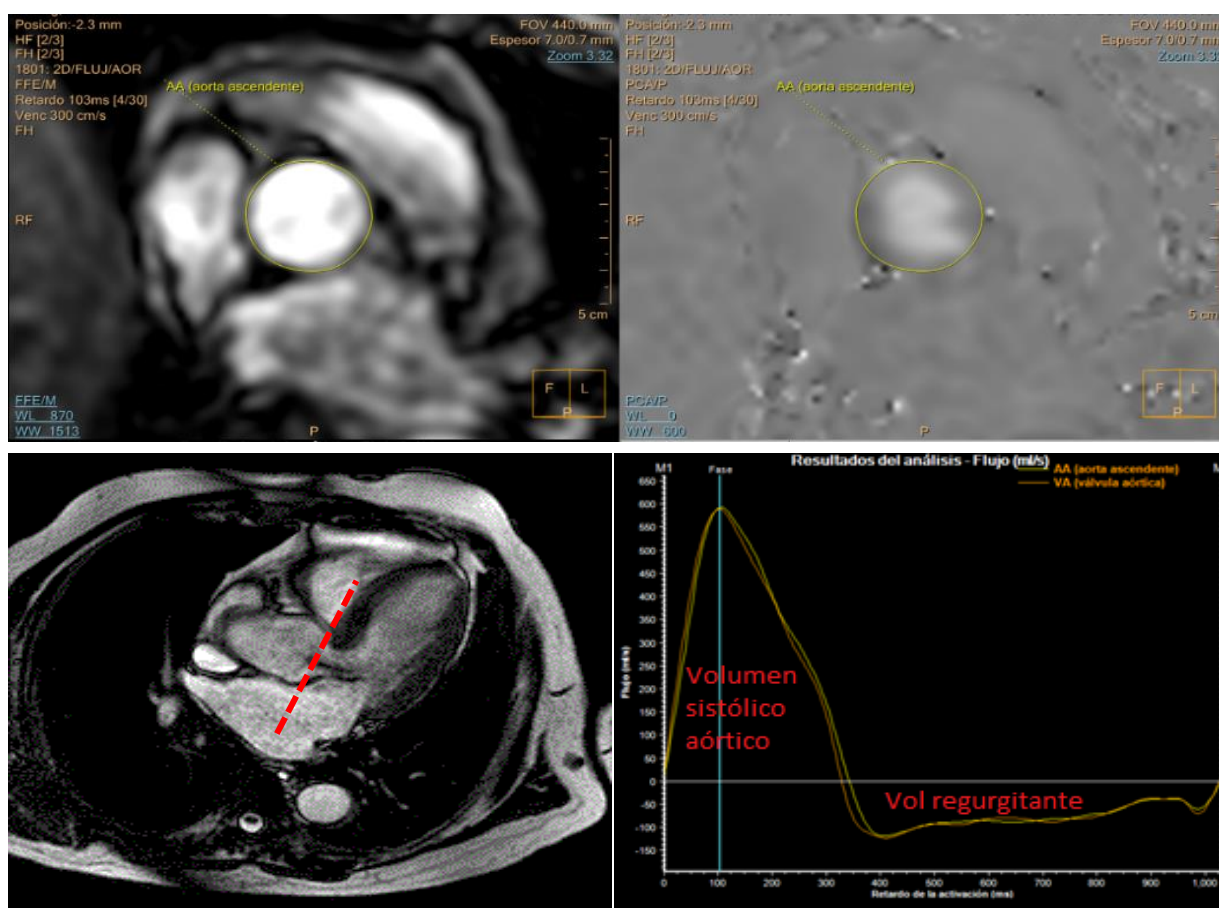
que se localizan en tejido estacionario no acumulan desfase, puesto que con el primero se desfazan en un sentido y con el segundo, en sentido opuesto. Sin embargo, los protones presentes en sustancias o tejidos móviles acumularán un grado de desfase que será proporcional a la velocidad a la que se mueven a lo largo del gradiente (**Figura 13**).



**Figura 13. Fundamentos del contraste de fase.** Al exponerse a un gradiente bipolar, los espines que se mueven a lo largo del campo magnético externo adquieren una diferencia de fase en su rotación que es proporcional a su velocidad; mientras que aquellos que no están en movimiento, por situarse en tejido estacionario, no cambian de fase.

Para formar la imagen son necesarias dos adquisiciones, una sensible al flujo y otra con compensación de flujo, de forma que la sustracción automática de ambas es capaz de eliminar los desfases introducidos por causas externas al movimiento de la sangre. Posteriormente, la información se presenta en forma de dos tipos de imágenes, la imagen denominada “de magnitud”, que sería de sangre blanca, similar a las de las secuencias de cine, y las imágenes “de fase”, en las que la intensidad de la señal depende de la velocidad y el sentido del flujo en cada vóxel. La imagen de magnitud se utiliza para la orientación anatómica del plano de corte y para identificar los límites del vaso. Sobre la imagen de magnitud, se dibuja una región de interés coincidiendo con la sección del vaso, que debe

delinearse para cada momento del ciclo cardiaco debido al movimiento y la deformación de éste a lo largo del ciclo. Esta segmentación se traslada a la imagen de fase, obteniendo como resultado final una curva de velocidad frente a tiempo a lo largo del ciclo cardiaco (**Figura 14**). El volumen de un determinado flujo será el resultado del producto de la velocidad media por el área de sección seleccionada. Así, estas curvas de flujo permiten el cálculo del volumen sistólico, VR, FR y gasto cardiaco, siendo este último el resultado del producto de volumen sistólico y frecuencia cardiaca.<sup>84</sup>



**Figura 14** Cuantificación de la IAo mediante RMC y contraste de fase. Paneles superiores: imágenes de magnitud (izquierda) y fase (derecha). Panel inferior izquierdo: la línea roja punteada muestra uno de los dos planos oblicuos trazados para obtener el plano del contraste de fase aórtico. Panel inferior derecho: Con un software semiautomático, se cuantifican tanto el volumen regurgitante como el volumen sistólico aórtico, siendo el cociente entre ambos la fracción regurgitante. Vol.: volumen.

Como ventajas, las secuencias de contraste de fase son de rápida adquisición, no se ven afectadas por la coexistencia de otras lesiones valvulares y pueden realizarse con un único intervalo sin respiración y sin requerir un complejo postprocesado. Su elevada precisión y reproducibilidad ha sido demostrada tanto *in vitro* como *in vivo* permitiendo su establecimiento como patrón oro para cuantificación de flujos.<sup>82,85,86</sup> La gran mayoría de los estudios de IAo emplean esta forma de cuantificación, y de hecho, aquellos que no usan este método cuantitativo suelen excluirse de las revisiones sistemáticas.

Existen varias precauciones a tener en cuenta en la planificación de las secuencias de RMC con contraste de fase. En primer lugar, debe ajustarse el rango de velocidades que se quiere registrar, parámetro que se conoce como VENC (*velocity encoding*), y que determina la intensidad del gradiente bipolar, de manera que se asigne un desfase de  $\pi$  radianes a la velocidad seleccionada. Si se establece un VENC demasiado alto, la calidad de la imagen empeora por ruido y pueden subestimarse los flujos más bajos. Si, por el contrario, el VENC es demasiado bajo, las velocidades de flujo de sangre superiores al VENC se codifican erróneamente y aparecen fenómenos de “aliasing” que distorsionan las curvas de flujo y pueden llegar a invalidarlas.<sup>83</sup> Esto constituye una limitación de la técnica, puesto que es preciso saber a priori qué velocidad aproximada de flujo se espera obtener.

Por otra parte, se ha demostrado que la cuantificación de flujo es muy dependiente del posicionamiento del plano de contraste de fase, con una disminución significativa del VR y la FR a medida que la cuantificación se aleja progresivamente de la válvula.<sup>18,87-89</sup> Existen múltiples causas que podrían justificar estas diferencias, como la elasticidad de la aorta, que condiciona su movimiento y cambios de forma a lo largo del ciclo cardiaco o la inclusión o no del flujo coronario. Por todo ello, para evaluar la severidad de la IAo se recomienda colocar el plano a nivel de la aorta ascendente tan proximal como sea

posible, y se considera de especial importancia que en los estudios de cuantificación de IAo se especifique el posicionamiento del plano. Esto permite aumentar la precisión y reproducibilidad de las medidas, lo cual es especialmente relevante puesto que a los pacientes con IAo crónica han de realizarse estudios repetidos a lo largo de los años.<sup>18,88</sup>

Por último, la presencia de gradientes concomitantes o de Maxwell o de corrientes de Eddy puede provocar un desplazamiento de la línea de base en la curva de flujo, conocido como “*background flow offset*”.<sup>90</sup> En ocasiones, este fenómeno puede ser reconocido en las imágenes al visualizar en el tejido estacionario zonas con pequeños flujos de baja velocidad, que tienden a aumentar a medida que se alejan del centro de la imagen, ya que este fenómeno es proporcional a la distancia del isocentro del imán.<sup>91</sup> Para abordar este problema, existen métodos de corrección directamente implementados en el imán o en soluciones por software de postprocesado.<sup>90,92,93</sup>

### ***Mediciones indirectas.***

En ausencia de cortocircuito o insuficiencia valvular el volumen eyectado a la aorta es igual al eyectado a la arteria pulmonar. Por esta razón, se ha propuesto el cálculo del VR mediante la diferencia entre el volumen sistólico aórtico y pulmonar, evitando la determinación del VR aórtico que puede verse afectado por la turbulencia del flujo.<sup>94</sup> Para estas determinaciones, se han empleado tanto la medición directa mediante contraste de fase, como el volumen sistólico obtenido mediante la segmentación del VI en secuencias de cine, en ausencia de insuficiencia mitral o tricuspídea.<sup>95-97</sup> Ambos métodos han demostrado una excelente correlación en la evaluación del volumen sistólico, si bien la medición directa de flujo presenta mayor reproducibilidad.<sup>98</sup> Por su parte, la FR calculada mediante los métodos basados en secuencias de cine presentó en estudios clásicos óptima correlación con la FR determinada mediante angiografía ( $r = 0.91$ ,  $p < 0.0001$ ).<sup>97</sup> Estas mediciones indirectas tienen mayor posibilidad de sumar errores y conllevan mayor

tiempo de análisis. Por ello, no se realizan de rutina en la práctica clínica, quedando generalmente reservadas para casos en los que existen discrepancias o se precise confirmación de los resultados previos. En investigación son útiles como método de validación interna.

### ***Otros índices.***

El estudio mediante RMC del flujo en la aorta descendente se emplea también como parámetro adicional a la cuantificación directa, ya que el hallazgo de inversión holodiastólica del flujo a este nivel predice severidad con alta sensibilidad (100%) y especificidad (93%).<sup>17, 99, 100</sup>

### **Estudio de volúmenes y función ventricular.**

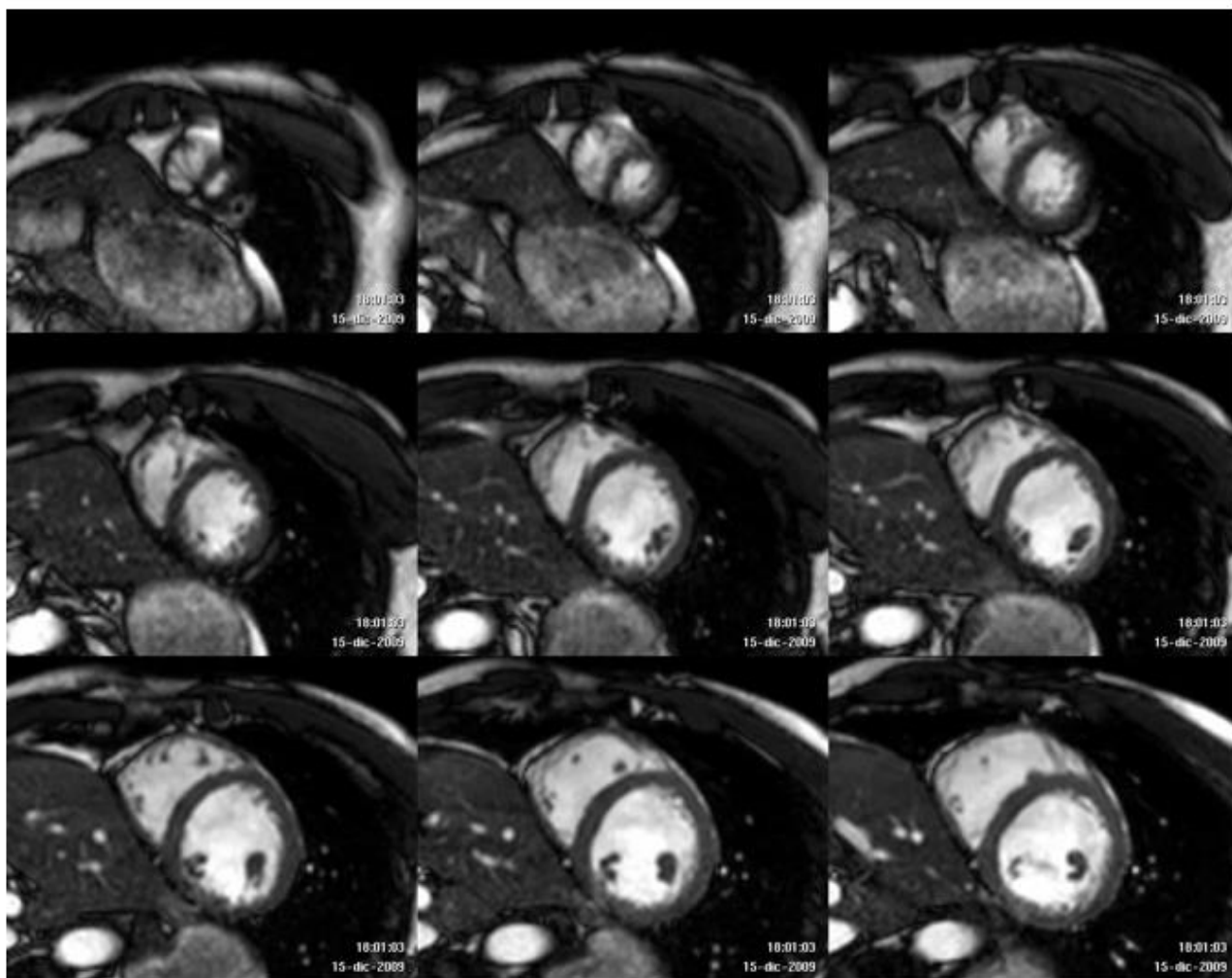
Mediante el delineado de los bordes endocárdico y epicárdico de las sucesivas imágenes de eje corto obtenidas de las secuencias cine se obtienen medidas volumétricas del VI a partir de las cuales se determina la FEVI.<sup>76,101,102</sup> La RMC presenta una excelente reproducibilidad entre estudios para la cuantificación de volúmenes de VI, FEVI y masa miocárdica, demostrada tanto en el contexto de corazón sano como en caso de dilatación e hipertrofia ventricular izquierda.<sup>10</sup> Por ello, hoy en día se considera el patrón oro para la valoración de los índices de la cámara ventricular.<sup>101,103-105</sup>

Además, la RMC aporta como valor adicional la posibilidad de caracterizar el tejido y detectar y cuantificar la fibrosis miocárdica mediante la administración de contrastes derivados del gadolinio. El estudio de la fibrosis de sustitución mediante secuencias de realce tardío ha sido ampliamente validado en diferentes escenarios clínicos. En el caso de la enfermedad valvular aórtica, la capacidad de detección de fibrosis de sustitución con esta técnica es adecuada y presenta buena correlación con la histología.<sup>11</sup> Además, la extensión del realce tardío se asocia al grado de disfunción de VI y a la mortalidad post operatoria en pacientes intervenidos de VAo.<sup>13</sup> Por otra parte, las

técnicas de mapeo, introducidas más recientemente, permiten el estudio de la fibrosis difusa, y aunque su evidencia en el ámbito de las valvulopatías es creciente, en la IAo los estudios de validación y eficacia de esta técnica son aún escasos.<sup>106,107</sup>

### *Estudio de la aorta*

El empleo de la RMC para la visualización y medición más completa de los distintos segmentos de la aorta está ampliamente extendido en la práctica clínica.<sup>108</sup> Los diámetros aórticos por RMC son discretamente mayores que las mediciones



**Figura 15.** Estudio de volúmenes y función ventricular mediante RMC. Mediante el empleo de secuencias SSFP (steady state free precesion o secuencias de estado estacionario de precesión libre) se obtiene una pila de imágenes de eje corto desde el plano valvular mitral al ápex, adquiridas con un grosor de corte de 6–8 mm. En ellas, se delinean endo y epicardio de ambos ventrículos en diástole y sístole y con ello, empleando el método de Simpson, se calcula el volumen y función ventricular, así como la masa.

ecocardiográficas debido a la inclusión de la pared aórtica.<sup>109-112</sup> En el contexto de la IAo, el estudio de la aorta adquiere especial relevancia en los pacientes con mecanismo tipo I, esto es, IAo secundaria a dilatación aórtica, para esclarecer su etiología y, en caso de plantear tratamiento quirúrgico, decidir si se necesita tratamiento concomitante sobre la aorta en el mismo procedimiento.<sup>113,114</sup>

## **Determinación del momento óptimo para la cirugía en insuficiencia aórtica**

La decisión clínica más compleja en el manejo de los pacientes con IAo es el definir el momento óptimo de indicar el tratamiento quirúrgico sobre la válvula. Una intervención excesivamente precoz supone exponer al paciente a un riesgo inapropiado de morbilidad en relación a la propia cirugía y al riesgo de complicaciones secundarias a portar una válvula protésica o reparada. Series actuales arrojan cifras de mortalidad hospitalaria postoperatoria en torno a un 2%, siendo de 0,6% en caso de intervención aislada sobre la VAo.<sup>115</sup> La longevidad de las prótesis es limitada y puede conllevar la necesidad de anticoagulación y sus riesgos asociados. En el extremo opuesto, los pacientes intervenidos en estadios demasiado avanzados de la enfermedad han demostrado tener un peor pronóstico a largo plazo. Por todo ello, el objetivo teórico de optimización del tiempo quirúrgico es identificar el momento preciso, tan tarde como sea posible sin que conlleve un daño ventricular irreversible.

### **Indicaciones quirúrgicas en la insuficiencia aórtica**

Las recomendaciones actuales de elección del tiempo de intervención sobre la VAo se basan en estudios previos que han establecido aquellos umbrales a partir de los cuales el manejo conservador supone un aumento significativo de la morbilidad. De acuerdo con esto, en las guías de práctica clínica desarrolladas por las Sociedades Científicas Europea y Americanas de Cardiología para el cuidado de las valvulopatías se consideran indicación de tratamiento:<sup>6-9</sup>

- **La aparición de síntomas:** Los pacientes con IAo grave sintomáticos tienen una elevada mortalidad, que alcanza según la serie el 6% anual en clase II NYHA y 25% en clase III-IV.<sup>116</sup> Por ello, ante un deterioro de clase funcional, siempre y cuando el riesgo quirúrgico global del paciente no sea prohibitivo, debe indicarse cirugía, con

indicación clase I, independientemente de la función sistólica del VI.<sup>117,118</sup> Además, con independencia de la presencia posterior de síntomas, aquellos pacientes que hayan presentado un episodio de IC franca y en los que se hayan excluido otras posibles causas o desencadenantes no relacionados con la IAo, deben considerarse como sintomáticos. En el seguimiento clínico es imprescindible una anamnesis detallada con especial énfasis en el estilo de vida de los pacientes de cara a detectar cambios establecidos progresivamente y que hayan podido pasar inadvertidos, sobre todo en personas de edad más avanzada. En casos dudosos, la ergometría convencional puede ayudar a desenmascarar los síntomas y la ergoespirometría, mediante parámetros como el consumo pico de oxígeno, también ha demostrado resultar de gran utilidad.<sup>119,120</sup> A pesar de todo, en ocasiones la presencia de comorbilidades puede dificultar la identificación de la causa de los síntomas.

- En pacientes asintomáticos, el **deterioro de la función sistólica del VI**, estableciendo como punto de corte una FEVI < 50%, constituye también una indicación clase I de cirugía. Por debajo de esta FEVI, los pacientes cuentan con un 25% de riesgo anual de pasar a ser sintomáticos.<sup>44</sup> Los pacientes que son intervenidos con escaso tiempo de evolución de la disfunción de VI, típicamente menos de 6 meses, tienen buenos resultados a medio y largo plazo.<sup>121,122</sup> No existe un umbral límite por debajo del cual deban negarse los beneficios de la cirugía valvular en los pacientes con IAo, ya que para cualquier grado de disfunción ventricular, el tratamiento conservador conlleva una mayor mortalidad que el tratamiento quirúrgico.<sup>123,124</sup> No obstante, los pacientes intervenidos con disfunción sistólica severa (FEVI < 35%) presentan mayor mortalidad perioperatoria y una supervivencia a 10 años del 41%, francamente menor que el 56% que se observa en los pacientes con FEVI moderadamente reducida (FEVI 35-50%), o que el 70% de los pacientes con FEVI normal (FEVI > 50%).<sup>125</sup>

- La **dilatación ventricular** por encima de unos umbrales determinados refleja un remodelado ventricular potencialmente perjudicial y ha sido relacionada con evolución desfavorable en el seguimiento.<sup>126</sup> Tanto la determinación inicial del DTS como el aumento progresivo del mismo durante el seguimiento son importantes predictores de riesgo de deterioro sintomático y muerte en el seguimiento, con tasas anuales entre el 10 y 20% según el estudio.<sup>127</sup> En concreto, en los años 90 se demostró que en pacientes con DTS de más de 50 mm la tasa de debut de síntomas, disfunción ventricular y muerte en el seguimiento era del 19% al año. Esta incidencia era prácticamente nula en pacientes con DTS menor de 40 mm.<sup>44</sup> Por ello, actualmente se reconoce como indicación clase IIa de cirugía valvular en pacientes asintomáticos y con FEVI normal en caso de DTSVI mayor de 50 mm (o 25 mm/m<sup>2</sup> en pacientes con baja superficie corporal), así como DTDVI de más de 70 mm. Las recomendaciones de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) comparten el mismo umbral de DTSVI y además, si el riesgo quirúrgico es bajo y/o la dilatación progresiva, contemplan como indicación clase IIb la cirugía si el DTDVI es mayor de 65 mm.<sup>7,9</sup> La dilatación ventricular “extrema” no debe considerarse una contraindicación para la cirugía de IAo, obteniéndose beneficio pronóstico incluso con DTDVI por encima de 80 mm.<sup>128</sup>

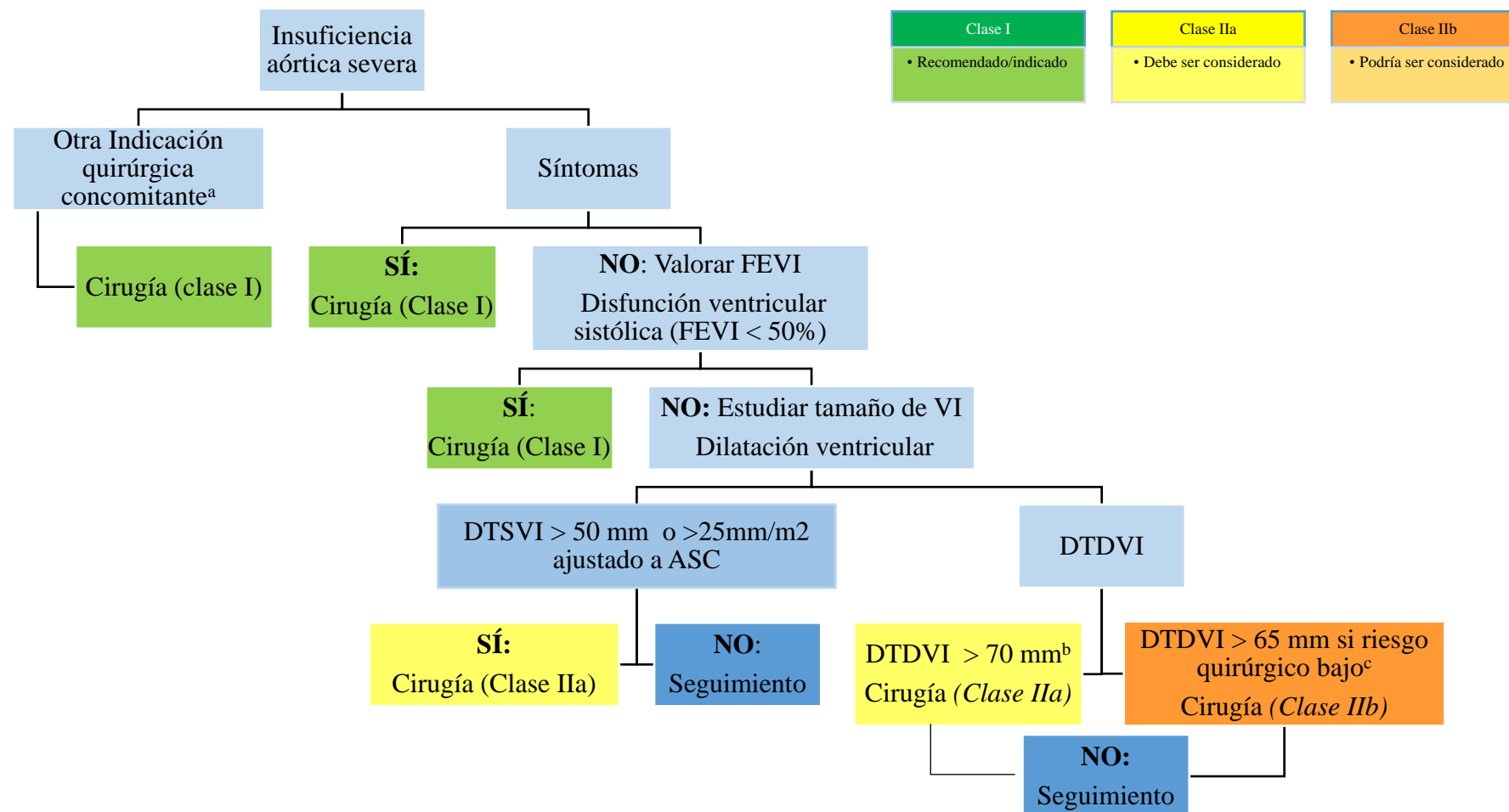
- También con indicación de clase I, aquellos pacientes que van a ser intervenidos por **enfermedad coronaria, otra valvulopatía o sobre la aorta ascendente** deberán recibir tratamiento de la IAo severa en el mismo procedimiento, independientemente de la presencia de otros criterios quirúrgicos.

Se recomienda que las decisiones sobre el manejo clínico de estos pacientes se lleven a cabo en el contexto de equipos multidisciplinares, denominados “*Heart Team*”. Estos deben incluir, en el caso de enfermedad valvular, cardiólogos clínicos y especialistas en imagen, cirujanos o cardiólogos intervencionistas, anestesistas, etc. Los

centros que cuentan con este tipo de equipos son capaces de optimizar el cuidado de los pacientes con cardiopatía valvular evaluando mejor la clínica de los pacientes así como la progresión en técnicas de imagen, monitorizando a intervalos apropiados, determinando el momento óptimo y el tipo de intervención y valorando sistemáticamente los resultados de los tratamientos.<sup>129</sup>

## **Estrategias de seguimiento**

Los pacientes con IAo leve o moderada que están asintomáticos y tienen tamaño de VI normal o mínimamente elevado pueden revisarse de forma segura anualmente y realizarse una ecocardiografía cada uno o dos años.<sup>9</sup> Sin embargo, los pacientes con IAo grave asintomática y con FEVI normal deberían ser valorados inicialmente cada seis meses. Si el diámetro del VI, la FEVI, o ambas, muestran cambios significativos o se acercan al umbral quirúrgico, el seguimiento debe continuarse a intervalos de 6 meses y la situación clínica debe evaluarse de forma minuciosa, incorporando en ocasiones otras pruebas como la ergoespirometría o la determinación de péptidos natriuréticos.<sup>119,130,131</sup> En caso de parámetros clínicos y ecocardiográficos estables, incluso en el contexto de severidad, podría plantearse el seguimiento anual.<sup>132</sup>



**Figura 16.** Indicaciones quirúrgicas en IAo severa de acuerdo a las guías de la European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS); y American College of Cardiology/American Heart Association (AHA/ACC).

*a:* cirugía sobre aorta ascendente, otra valvulopatía o revascularización coronaria. *b:* criterio exclusivo ESC/EACTS. *c:* Criterio exclusivo AHA/ACC. ASC: área de superficie corporal. FEVI: fracción de eyección del VI. DTDVI: diámetro telediastólico del VI. DTSVI: diámetro telesistólico del VI.

## Resultados clínicos de los pacientes intervenidos con estos criterios

Los criterios quirúrgicos actualmente aceptados mejoran la supervivencia de los pacientes con IAo frente al manejo conservador o la cirugía tardía.<sup>133</sup> Clásicamente en la práctica clínica se ha tendido a esperar a que los pacientes alcancen los citados umbrales, recomendando hasta entonces un manejo expectante y seguimiento estrecho tanto clínico como con técnicas de imagen.<sup>134</sup> Sin embargo, se debe tener en cuenta que la mayor parte de la evidencia en la que se apoyan dichas indicaciones procede de series publicadas en los años 90, con los resultados de pacientes tratados al menos en los 80-90, y con las herramientas diagnósticas, las técnicas y los materiales acordes a esta época. La implementación de nuevas técnicas quirúrgicas (cirugía mínimamente invasiva, reparación valvular aórtica etc.) y la mejoría de los cuidados postoperatorios han permitido reducir la morbimortalidad asociada a la cirugía. Así, en series quirúrgicas actuales, la supervivencia de los pacientes operados es similar a los de la población general de la misma edad y sexo.<sup>115,123,124</sup> Además, se ha demostrado que cuando la FEVI disminuye por debajo de 55% o el ventrículo se dilata por encima de los 20 mm/m<sup>2</sup> de DTSVI (o 22 mm/m<sup>2</sup> en pacientes estrictamente asintomáticos), la mortalidad aumenta de forma significativa, probablemente en relación con el desarrollo de daño miocárdico irreversible.<sup>135,136</sup> Por todo esto, existe un creciente interés por reconsiderar dichos umbrales y evitar exponer a los pacientes injustificadamente al riesgo de una peor evolución por haber esperado hasta una dilatación excesiva del VI antes de indicar el tratamiento quirúrgico.<sup>115,135,136,137</sup>

Llamativamente, algunos pacientes con IAo severa, sobre todo aquellos con mayor edad y/o disfunción ventricular, no son referidos a cirugía, habiéndose sugerido la

percepción de alto riesgo quirúrgico de estos pacientes como causa principal.<sup>28</sup> El empleo del implante valvular aórtico transcáteter (TAVI), que tan buenos resultados ha traído en estenosis aórtica, resulta potencialmente útil para el tratamiento de la IAo pura. Existen algunas barreras para su implementación, entre ellas, la ausencia de calcificación valvular y la frecuente coexistencia de dilatación de la raíz aórtica, si bien es cierto que las series recientes empleando dispositivos de nueva generación presentan tasas de éxito del implante cada vez mayores.<sup>138,139</sup> Es posible que, a medio plazo, la progresiva utilización de esta técnica obligue a reevaluar los criterios y umbrales quirúrgicos de los pacientes con IAo.

## Eficacia de las técnicas de imagen

La eficacia de una determinada técnica se define como la probabilidad de beneficio para los individuos de una población concreta de una tecnología aplicada a un problema médico dado bajo condiciones ideales de uso. Este término se confunde con frecuencia con el de efectividad, que refleja el rendimiento de una técnica en condiciones reales, no ideales.<sup>140</sup>

Al igual que en el desarrollo de fármacos es bien conocido un modelo de cuatro fases para la implementación de nuevos productos, la evaluación de la eficacia de las técnicas de diagnóstico ha recibido diversos enfoques y se han propuesto varios esquemas organizados por etapas.<sup>141-144</sup> Una versión simplista podría considerar más eficaz a la técnica que permite la realización de las mejores imágenes. Sin embargo, la perspectiva contemporánea aboga por una evaluación de la eficacia más global, teniendo en cuenta no solo la factibilidad y precisión diagnóstica, sino también el impacto sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, así como su relación coste-beneficio en los distintos escenarios. Se ha propuesto, para ello, un esquema de validación jerarquizado, que se extiende desde las leyes físicas básicas de cada técnica, a través del uso clínico práctico, hasta los resultados más generales del paciente y la perspectiva social. Este marco jerárquico de evaluación implica que la demostración de la eficacia en cada nivel inferior es necesaria, pero no suficiente, para asegurar la eficacia en niveles superiores.<sup>145,146</sup> Así, por ejemplo, no debería estudiarse si el empleo de cierta técnica permite seleccionar adecuadamente a los pacientes para un determinado tratamiento si no se ha confirmado antes que esta técnica es válida y precisa para el estudio de la patología cuyo tratamiento se está evaluando.

En algunos casos, este marco jerarquizado puede ver alterado su orden. Así, por ejemplo, si una nueva herramienta resulta ser mucho más barata que las previamente

empleadas, puede ser interesante reconsiderar la superioridad técnica en comparación con la de las técnicas que podría sustituir. No debe, por tanto, entenderse como una secuencia, sino más bien como un proceso cíclico o como un continuo.<sup>143</sup> En cualquier caso, considerar adecuadamente los distintos estratos que se pasan a desglosar a continuación evita la difusión prematura de técnicas más laboriosas y/o costosas hasta demostrar sus beneficios en cada uno de estos niveles de eficacia.

### **Eficacia técnica**

Este aspecto hace referencia a la calidad técnica de las imágenes obtenidas. Esto incluye la resolución, el contraste, el brillo etc. pero también aspectos como el tiempo o la infraestructura requeridos para su obtención. Adicionalmente, tiene en cuenta la frecuencia de aparición de artefactos relacionados con el paciente o con la técnica en sí misma. Este apartado sería el pilar sobre el que se asientan los demás y tiene mucho que ver con el propio desarrollo de la técnica.

### **Precisión diagnóstica**

Los estudios de eficacia de segundo nivel evalúan la eficacia de precisión diagnóstica, que tiene que ver con el rendimiento de la técnica.<sup>147</sup> En este apartado influyen la sensibilidad y especificidad para un contexto clínico en particular, los valores predictivos positivo y negativo y las medidas relacionadas con las curvas ROC (acrónimo de *Receiver Operating Characteristic*) y medidas derivadas.<sup>148</sup> Se debe destacar que en este nivel se incluyen factores que no solo dependen de las imágenes per se sino también de los profesionales encargados de su interpretación.

Algunos autores distinguen varias fases en este estrato. Se ha propuesto, por ejemplo, iniciar el estudio de precisión diagnóstica con una comparación sencilla entre

un grupo de sujetos sanos y otro grupo que presente la enfermedad de interés. En una segunda fase se extendería la evaluación a otras partes del espectro de la enfermedad.<sup>149</sup>

### **Eficacia diagnóstica**

En el tercer estrato se incluiría lo que se denomina eficacia del pensamiento diagnóstico, y está relacionado con la proporción de casos en los que una determinada técnica permite establecer un juicio clínico, así como el impacto de la información aportada en el proceso diagnóstico. Sería un paso previo al nivel terapéutico, pues no necesariamente todas las conclusiones derivadas de una técnica deben conllevar un cambio en el tratamiento, sino que pueden servir, por ejemplo, para confirmar el diagnóstico y ajustar el seguimiento de forma acorde. Al igual que los demás estratos, se considera un pre-requisito para avanzar en eficacia, puesto que los resultados de los pacientes no pueden verse afectados por la información de la imagen a menos se decida, a raíz del cambio en el diagnóstico, modificar la estrategia terapéutica.

### **Eficacia terapéutica**

En el cuarto nivel se encuentra la eficacia terapéutica, que considera la proporción de casos en las que una técnica de imagen cambia el manejo clínico de un paciente, tanto porque se indique una determinada terapia, como por evitar procedimientos o tratamientos no necesarios.

### **Eficacia en el resultado del paciente**

Los estudios de eficacia de quinto nivel miden el efecto de la información obtenida sobre el pronóstico global y los resultados clínicos de los pacientes, siendo ejemplos las consecuencias en términos de cambios en la calidad de vida, morbilidad o mortalidad. Estos estudios son precisos para todas las técnicas, pero son particularmente relevantes en caso de tecnologías de diagnóstico caras, peligrosas o ampliamente utilizadas. Así, la

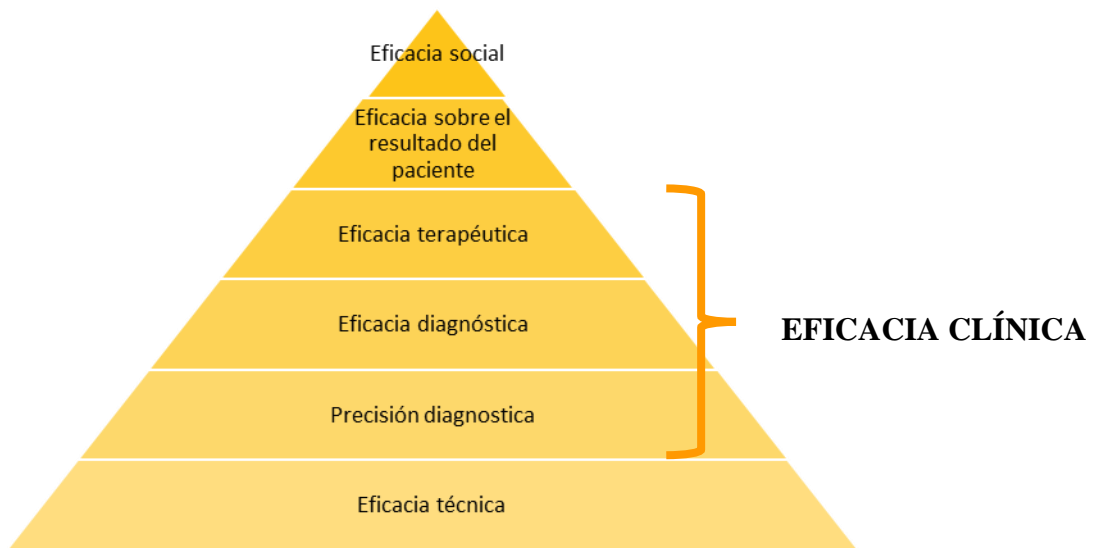
implantación de una determinada técnica en la práctica clínica precisa de un balance favorable entre los beneficios esperados en términos de resultados y los costes, no solo monetarios sino también en términos de radiación, dolor, etc. Los estudios más apropiados para la evaluación de este nivel de eficacia serían ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, si bien en ocasiones otros diseños menos exigentes, como los estudios de caso-control, pueden ser suficientes.

## **Eficacia social**

Por último, en un sexto nivel se tratarían conceptos más globales que tendrían que ver con los estudios de coste-beneficio y coste-efectividad de la técnica, desde una perspectiva más poblacional o social. En este nivel, una técnica de imagen se considera eficaz en la medida en que permite un uso eficiente de los recursos sociales para proporcionar beneficios médicos a la sociedad. Este tipo de estudios constituyen el reto principal al que se enfrentan las técnicas de imagen a la hora de establecerse como métodos de cribado poblacional.<sup>150</sup>

Por último, algunos autores abogan por la realización de estudios de monitorización de los cambios en la práctica clínica después de la introducción de una nueva técnica. En ellos, el análisis de los cambios en el uso y la frecuencia de los resultados de las pruebas serían comparables a la farmacovigilancia que se lleva a cabo en la cuarta fase de la evaluación de nuevos fármacos, tras su comercialización.<sup>151</sup>

Los niveles 2, 3 y 4 componen lo que en la práctica conocemos como "eficacia clínica" dado que son estos los aspectos de la eficacia que comúnmente enfrentan los médicos en su rutina habitual.<sup>152</sup> El análisis de la eficacia clínica del ETT y la RMC es el objetivo primario de la presente tesis doctoral.



**Figura 17.** Esquema jerarquizado de los niveles de eficacia de las técnicas de imagen.

## **Comparación de la eficacia del ecocardiograma y la resonancia magnética en insuficiencia aórtica.**

Tal y como se describió al comienzo de esta introducción, el ETT constituye el método de diagnóstico por imagen principal en el estudio de las valvulopatías y concretamente en la IAo. Sin embargo, las guías de práctica clínica señalan algunos escenarios en los que los beneficios específicos de la RMC, como su mejor capacidad para la valoración de tamaño y función ventricular o la mayor reproducibilidad de la cuantificación de severidad, justifican su empleo.

En las recomendaciones del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) se recomienda el empleo de la RMC únicamente en caso de discordancia entre la clínica y los datos ecocardiográficos o si existen limitaciones de ventana acústica.<sup>7-9,16</sup> Por su parte, las recomendaciones de la European Society of Cardiology /European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) solo dejan lugar para la cuantificación mediante RMC cuando las medidas ecocardiográficas no resultan concluyentes.<sup>6</sup>

La escasa incorporación de la RMC a las guías de práctica clínica puede deberse a varias causas. En primer lugar, se ha criticado la falta de unos umbrales de VR y FR claramente establecidos para cada grado, puesto que los que se empleaban clásicamente no eran específicos ni de la modalidad ni de los métodos de cuantificación. El primer intento de implantar unos umbrales no basados en los ecocardiográficos definió como IAo moderada la FR entre 16-25%, moderada-severa 26-48% y severa por encima del 48%. Sin embargo, la cohorte sobre que se basaron estos criterios contaba con un número de pacientes con IAo significativa muy bajo, lo que constituyó una limitación muy importante en su extrapolación a la práctica clínica.<sup>153</sup> Posteriores estudios han señalado umbrales de severidad llamativamente distintos en función del método empleado, Así,

usando el método de determinación directa se han definido umbrales de severidad menores que en el método de determinación indirecta basado en la diferencia entre el volumen sistólico de ambos ventrículos ( $VR > 40$  mL,  $FR > 30\%$  y  $VR > 62$  mL,  $FR > 36\%$ , respectivamente).<sup>154</sup> Aspectos adicionales como el mayor coste o la menor disponibilidad de la RMC también han contribuido a su escasa implantación en las guías de práctica clínica. Con todo, probablemente la principal causa de que el estudio sistemático de la IAo mediante RMC no reciba mayor grado de recomendación sea la escasez de estudios que demuestren una mayor eficacia clínica de la RMC frente al ETT. Tal y como se ha explicado previamente, las técnicas de diagnóstico precisan de un estudio jerarquizado en el que más allá de la precisión diagnóstica, se llegue a demostrar los beneficios en diagnóstico, terapéutica y resultados sobre los pacientes. Hasta ahora la evidencia al respecto es muy limitada.<sup>14,15,17</sup>

Por ello, la presente tesis doctoral está dirigida a comparar en una población contemporánea de pacientes con IAo crónica la eficacia clínica del ETT y la RMC utilizando un diseño de análisis comparativo “cara a cara” de ambas modalidades.

## **Hipótesis**

El trabajo de la presente Tesis Doctoral se sustenta sobre las siguientes hipótesis:

- El ecocardiograma transtorácico presenta importantes limitaciones en la gradación de la severidad de la IAo en cuanto a precisión y reproducibilidad.
- La medición de VR y FR mediante RMC es, por el contrario, una determinación más exacta y con menor variabilidad inter e intraobservador.
- La RMC es el patrón oro para el estudio de tamaño y función de VI, siendo técnicamente superior al ETT en la evaluación de la hipertrofia excéntrica y dilatación progresiva características de la IAo.
- El grado de acuerdo entre ambas técnicas para la estratificación de la severidad de la IAo y el análisis de diámetros, volúmenes y función ventricular puede analizarse retrospectivamente en pacientes en los que ambas técnicas se hayan realizado en un breve espacio de tiempo.
- La mayor eficacia técnica de RMC se traduce en mayor eficacia clínica, al aportar mayor capacidad predictiva de eventos en el seguimiento (definidos como la necesidad de cirugía valvular, hospitalización por IC o muerte de causa cardiovascular) que los datos ecocardiográficos tras ajustar para los factores pronósticos clásicos como la edad, el sexo y las comorbilidades.
- Este valor adicional de la RMC no se justifica exclusivamente por el uso de volúmenes frente a diámetros para el análisis del remodelado ventricular.

# **Objetivos**

## **General**

Comparar la eficacia clínica de la RMC con la del ecocardiograma en la predicción de eventos clínicos en el seguimiento de los pacientes con IAo crónica. Para ello, es necesaria tanto una comparación de la precisión diagnóstica de ambas técnicas, como de su capacidad predictiva de eventos en el seguimiento, considerando como tales la hospitalización por IC, necesidad de cirugía valvular aórtica o mortalidad de causa cardiovascular.

## **Específicos**

1. Comparar el grado de concordancia entre ambas técnicas en la cuantificación de la severidad de la IAo crónica, así como en el análisis de tamaño y función ventricular en estos pacientes.
2. Analizar si dicha concordancia depende de la morfología de la válvula o de la ventana acústica del paciente.
3. Evaluar la reproducibilidad de ambas técnicas mediante el estudio de la variabilidad intra e interobservador.
4. Analizar y comparar la eficacia clínica de ambas técnicas mediante la aplicación de modelos de predicción de eventos relacionados con la IAo (aparición de IC, necesidad de cirugía valvular o muerte de origen cardiovascular) en el seguimiento. Dichos modelos se ajustarán por marcadores pronósticos conocidos como el sexo, la edad y las comorbilidades, a los que se añaden parámetros de ETT, RMC, o ambas.
5. Estudiar la proporción de pacientes que son reclasificados en cuanto a su riesgo de eventos en función de la realización de una u otra técnica diagnóstica.

6. Evaluar si el análisis de los volúmenes ventriculares mediante ETT en lugar de diámetros mejora la eficacia clínica de esta técnica y la equipara a la de la RMC.
7. Analizar si indexar los volúmenes ventriculares por superficie corporal aporta un beneficio adicional.
8. Comprobar si la combinación de ambas técnicas mejora la eficacia clínica respecto a la de la ETT o la RMC aisladas.
9. Analizar el riesgo de subestimación de la gravedad de la IAo del ETT y la utilidad de la RMC en este contexto.
10. Establecer puntos de corte de los parámetros de RMC más relevantes desde el punto de vista pronóstico, de forma que permitan identificar a los pacientes de mayor riesgo de eventos.
11. Estudiar la mortalidad perioperatoria de los pacientes intervenidos de IAo crónica en una cohorte contemporánea española.

## **Métodos**

### **Diseño del estudio y recogida de información**

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo que incluyó a todos aquellos pacientes a los que se hubiera realizado una RMC con IAo significativa entre los años 2011 y 2016 en dos centros terciarios españoles, el Hospital General Universitario Gregorio Marañón y el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Previamente a esta fecha, ambos centros habían implementado unos protocolos clínicos de acuerdo a los cuales aquellos pacientes con IAo crónica significativa mediante ETT se realizaban sistemáticamente una RMC para la cuantificación de VR y FR, el estudio de tamaño y función de VI así como de la aorta torácica.

A partir de la identificación de estos pacientes se creó una base de datos que fue cumplimentada mediante la revisión retrospectiva de datos clínicos obtenidos tanto de la historia clínica de ambos centros como de entrevistas telefónicas llevadas a cabo hasta julio 2019. El índice de comorbilidad de Charlson fue calculado a partir de dichos registros. Los datos ecocardiográficos y de RMC se almacenaron según los protocolos habituales de cada centro, y fueron analizados mediante los programas EchoPAC (GE, EEUU), IntelliSpace Portal (Philips Healthcare, versión 8.0) o QMass y QFlow (Medis, versión 8.2).

Desde un primer momento se generaron números de identificación de forma que la información fue anonimizada, garantizando la confidencialidad y el cumplimiento de Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón el 2 de diciembre del 2019, que en su informe eximió de la necesidad de consentimiento informado por parte de los pacientes.

El estudio cumple los principios y recomendaciones recogidos en la Declaración de Helsinki.

## **Selección de pacientes**

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes adultos (mayores de 18 años) que se hubieran realizado un ETT y una RMC como parte de su seguimiento clínico por IAo moderada o severa crónica con un periodo de tiempo entre ambas técnicas inferior a 6 meses. Por otra parte, debido a que la sensibilidad de la ecocardiografía para cuantificar la IAo puede ser limitada, se decidió incluir también a aquellos pacientes a los que se hubiera realizado una RMC por otras causas, principalmente dilatación aórtica, en los que la FR fuera superior al 20%, independientemente de su estratificación mediante ETT. Así, fueron incluidos algunos pacientes con grados de regurgitación no severos por ETT, lo que permitió analizar el riesgo de subestimación de la gravedad por esta técnica.

Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes con IAo que asociaran alguna cardiopatía susceptible de condicionar dilatación o disfunción ventricular izquierda, como miocardiopatías, cardiopatía isquémica (definida a partir de alteraciones de la contracción segmentaria y/o escara miocárdica en la RMC) o valvulopatías significativas distintas a la IAo. Específicamente, fueron excluidos los pacientes con estenosis aórtica cuando ésta era la lesión dominante en caso de doble lesión valvular aórtica. Asimismo, se excluyeron aquellos pacientes que hubieran presentado un ingreso por IC previamente a la realización de la RMC. Por último, no se incluyeron pacientes con IAo que presentaran una contraindicación específica para la realización de RMC.

Los pacientes con síntomas relacionados con la IAo en el momento de las pruebas de imagen iniciales fueron incluidos en el estudio de eficacia técnica, pero se excluyeron

del resto de análisis al presentar desde el inicio una indicación clase I de cirugía valvular. Así, la eficacia clínica fue evaluada exclusivamente en pacientes asintomáticos.

## Variables demográficas y clínicas

La **variable principal (objetivo primario)** del estudio fue el tiempo hasta el primero de los siguientes eventos: cirugía valvular aórtica, hospitalización por IC o muerte por causa cardiovascular. La indicación de cirugía fue sentada en todos los casos por el equipo multidisciplinar del correspondiente centro, incluyendo cardiología, cirugía cardíaca y puntualmente otras especialidades en caso de comorbilidades relevantes. La decisión del “*Heart Team*” se basa rutinariamente en los criterios establecidos por las recomendaciones de práctica clínica de la ESC/EACTS, siendo sus umbrales determinados para ETT. No obstante, los resultados de la RMC pueden ser empleados como dato de apoyo en las decisiones clínicas. No se consideró evento a la cirugía indicada por causa distinta a la valvulopatía (mayoritariamente, por dilatación aórtica), siendo estos pacientes censurados el día de la cirugía para los análisis de supervivencia.

Se recogieron sistemáticamente las siguientes variables: edad en el momento de la inclusión en el estudio, sexo, peso y talla, antecedente de hipertensión arterial, clase funcional y los datos de comorbilidad incluidos en el índice de Charlson (**Tabla 1**).<sup>155</sup>

<b>Parámetros incluidos en el índice de comorbilidad de Charlson</b>	<b>Puntuación asignada</b>
Infarto agudo de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Conectivopatía	1
Úlcera gastroduodenal	1
Hepatopatía crónica leve	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada/grave	2
Diabetes con lesión de órgano diana	2
Tumor sólido (en los 5 últimos años)	2
Linfoma	2
Leucemia	2
Hepatopatía crónica moderada/grave	3
Tumor sólido metastásico	6
Sida	6

**Tabla 1.** *Parámetros incluidos en el índice de comorbilidad de Charlson*

## Ecocardiograma

Los estudios ecocardiográficos fueron adquiridos y analizados de acuerdo con los protocolos habituales de práctica clínica, según las recomendaciones de la Sociedad Europea y Americana de ecocardiografía para el estudio de cámaras cardíacas<sup>65</sup> y de regurgitaciones valvulares.<sup>5,46</sup> Se emplearon equipos de ultrasonidos Acuson Sequoia C512 (Siemens) o Vivid 7, Vivid 9 o Vivid E95 (General Electric).

Se estudiaron sistemáticamente imágenes 2D y Doppler color en planos paraesternal eje largo y eje corto, apical (2 cámaras, 3 cámaras, 4 cámaras y 5 cámaras),

supraesternal y subcostal. En la mayoría de los estudios se analizaron también la señal espectral del ecocardiograma Doppler pulsado y continuo del flujo transmitral y eyectivo del VI; el patrón del ecocardiograma Doppler tisular obtenido en la porción lateral del anillo mitral y la señal de Doppler pulsado en aorta torácica descendente y abdominal.

La medición de los diámetros del VI se realizó desde el plano paraesternal, calculándose a partir de éstos la FEVI mediante el método de Teichholz. Los volúmenes ventriculares se midieron desde los planos apicales, obteniendo con ellos la FEVI mediante el método de Simpson biplano.<sup>65</sup> La gravedad de la IAo se cuantificó en 3 grados ("leve", "moderado" o "severo (grave)") empleando para ello un enfoque integrador con información sobre morfología valvular, distribución y severidad de la insuficiencia con parámetros cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos de acuerdo a lo previamente explicado. Además del estudio de valvulopatía aórtica per se, en estos pacientes se determinaron rutinariamente los diámetros aórticos a nivel de anillo aórtico, aorta sinusal, unión sino-tubular, así como el diámetro máximo de la porción tubular de la aorta ascendente.

## **Resonancia magnética cardiaca**

Los estudios de RMC se realizaron en imanes de 1,5 Teslas, equipos Intera y Achieva de Philips Healthcare en el Hospital Gregorio Marañón y un equipo Signa de General Electric en el Hospital Clínico de Valladolid. Se incluyeron secuencias de precesión libre de estado estacionario ("SSFP", conocidas como secuencias "cine") en planos de eje corto y largo (2 cámaras, 3 cámaras y 4 cámaras) del VI, eje corto y contraste de fase en VAo y una angiografía aórtica 3D sin contraste en plano sagital-oblicuo.

	Cine SSFP	Contraste de fase	Angiografía 3D SSFP sin contraste
Tiempo de repetición (ms)	2,4	4,3	5
Tiempo de eco (ms)	1,2	2,7	2,3
Resolución espacial (mm)	1,6 x 2	2,6 x 2	1,25 x 1,25
Fases por ciclo	30	30	
Grosor de corte (mm)	8	6	1,8
SENSE	X 2	X 2	X 2,5
Angulo de inclinación (°)	60°	15°	90°
Apnea (s)	6-8	10-16	Navegador respiratorio con ventana de activación $\pm 5$ mm
Adquisición	Todo el ciclo cardiaco	Todo el ciclo cardiaco	Diastólica media

**Tabla 2.** Parámetros de adquisición típicos de las distintas secuencias empleadas en la RMC.

Para la adquisición del contraste de fase, la selección de la velocidad máxima codificada comenzó a 200 cm/s. En caso de producirse aliasing, la velocidad se incrementó sucesivamente en 30 cm/s hasta su desaparición. La medición se realizó eligiendo el plano más cercano posible a la VAo libre de flujo turbulento para evitar errores.

Por otra parte, el protocolo de adquisición se optimizó para reducir los errores de compensación de fase del tejido estacionario de fondo (*background flow offset*). El flujo a estudio se dispuso lo más cerca posible del centro del imán, se minimizó el tiempo de eco, se empleó sincronización electrocardiográfica retrospectiva, codificación de velocidad simétrica y pulso de radiofrecuencia asimétrico.<sup>14,92</sup>

A partir de las imágenes de esta secuencia de contraste de fase se obtuvieron prioritariamente los criterios de severidad cuantitativos mediante la determinación de VR

y FR, que se calculó como el cociente entre el VR entre el volumen sistólico multiplicado por 100. No se planteó realizar la determinación indirecta mediante la diferencia del volumen sistólico aórtico y pulmonar por tratarse de un estudio retrospectivo en el que a la inmensa mayoría de los pacientes no se había realizado estudio de contraste de fase en la arteria pulmonar.

A partir de las secuencias SSFP se obtuvieron las medidas de los diámetros y volúmenes del VI, la FEVI utilizando el método de Simpson biplano con los ejes cortos y la masa del VI. Además de los valores de volumen brutos, se determinaron los valores ajustados por superficie corporal según la fórmula clásica de Dubois y Dubois ( $\text{Superficie corporal} = 0.007184 \cdot (\text{altura en cm})^{0.725} \cdot (\text{peso en kg})^{0.425}$ ).<sup>156</sup> Además, se recogió información sobre la morfología valvular, distribución y severidad de la insuficiencia.

## **Análisis de las técnicas de imagen**

Todos los estudios ecocardiográficos y de RMC fueron inicialmente analizados en el ámbito de la práctica clínica, de modo que los informes clínicos generados de esta evaluación fueron la base de las decisiones terapéuticas tomadas en su día. Sin embargo, para el presente trabajo, todos los estudios fueron re-analizados para reevaluar la severidad de la IAO y del VI. Este segundo análisis fue especialmente relevante en la medición de la FR mediante contraste de fase por RMC, puesto que para mejorar la validez de la medición se empleó un algoritmo de corrección de errores de compensación de fase del tejido estacionario (Stationary Flow Fit algorithm, QFlow 8.2, Medis).<sup>90,93</sup> En las imágenes de contraste de fase pueden observarse tres tipos de regiones: los vasos (con flujo en movimiento su interior), el aire y el tejido estático. En teoría, la velocidad en los tejidos estáticos debería ser igual a cero, si bien en la práctica es frecuente que existan velocidades espúreas residuales por errores en las técnicas de compensación de fase, de

forma que la línea de base no sea cero. Estos errores pueden afectar a la precisión de las medidas de flujo, especialmente a la FR. Los algoritmos como el previamente citado subsanan estos errores en el tejido estático y aplican esta corrección al tejido no estático mediante técnicas de interpolación, de modo que proporcionan una corrección del flujo en los vasos independientemente de su localización en la imagen. En nuestra cohorte, la diferencia en la estimación de la FR con y sin estas correcciones fue de  $2 \pm 18\%$ .

## Estudio de reproducibilidad

Treinta pacientes fueron seleccionados al azar para evaluar la reproducibilidad de la medición de sus estudios de ETT y RMC. Para este propósito, los estudios fueron medidos por el mismo operador tres meses después, estudiándose así la variabilidad intraobservador; y por otro operador para evaluar la variabilidad interobservador.

## Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje. Las variables continuas se presentan con su mediana y rango intercuartílico. Para comparar los valores de FR obtenidos mediante RMC entre los estudios con diferentes grados de IAo por ETT se utilizaron análisis de varianza seguidos de contrastes de Tukey. Para evaluar la reproducibilidad se emplearon el análisis de Bland-Altman,<sup>157</sup> el kappa de Cohen para variables cualitativas y el coeficiente de correlación intraclass (CCI) para mediciones numéricas, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.<sup>158,159</sup> Para comparar la reproducibilidad de las mediciones de ETT y RMC se consideraron significativamente diferentes aquellos CCI cuyos intervalos de confianza no se solaparan.

Para los análisis multivariantes, se realizó imputación de los valores ausentes (*missing values*) de las variables independientes (< 8% de los casos en todas ellas) mediante el método de imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas (*multiple*

*imputation by chained equations*). Para analizar la variable principal del estudio (tiempo al primer evento: cirugía valvular aórtica, hospitalización por IC o muerte por causa cardiovascular) se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo los datos de imágenes obtenidos por ecocardiografía, RMC, o ambos, como predictores, el índice de comorbilidad de Charlson, la edad y el sexo como covariables, y la variable principal como variable dependiente.<sup>160-162</sup> Para el modelo ecocardiográfico, se incluyeron los parámetros relacionados con el remodelado del VI considerados en las guías de práctica actuales, siendo estos el DTDVI, DTSVI y la FEVI. Se definió además un segundo modelo en el que se incluyeron volúmenes ventriculares en lugar de diámetros. Para seleccionar variables para el modelo basado en RMC, se utilizó una estrategia de eliminación de variables hacia atrás en virtud del criterio de información de Akaike, incluyéndose finalmente volúmenes de VI, FEVI y FR. Para evitar el sobreajuste, se implementó remuestreo tipo validación cruzada con 1000 réplicas. Por otra parte, se realizó también un subanálisis teniendo en cuenta las medidas de los volúmenes de VI ajustadas a superficie corporal.

Se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos (*Hazard-Ratios*) con sus intervalos de confianza del 95% para cada uno de estos modelos. Se obtuvieron valores de  $\chi^2$  e índice C para predicciones a los 24 meses y se compararon usando la razón de verosimilitud (*likelihood-ratio*) y el test de comparación del índice C, respectivamente.<sup>163,164</sup> Se elaboraron además gráficos de calibración de supervivencia esperada frente a observada de los dos modelos más relevantes, esto es, el de ETT y RMC.<sup>163</sup>

Finalmente, calculamos el índice de mejoría de la discriminación (abreviado IDI del inglés *integrated discrimination improvement*) y el índice de mejoría de la reclasificación, (abreviado NRI del inglés *net reclassification improvement*) de modelos

basados en RMC sobre ETT y de los modelos combinados de ETT y RMC sobre RMC.<sup>165</sup> Para la verificación del supuesto de riesgo proporcional en los modelos, confirmamos la ausencia de correlación entre los residuos de Schoenfeld y los tiempos de supervivencia.<sup>160</sup>

Además, se obtuvieron gráficas de Kaplan-Meier y diferencias mediante *log-rank*, para la estimación en pacientes asintomáticos de la supervivencia libre de eventos (cirugía valvular aórtica, hospitalización por IC y mortalidad cardiovascular) utilizando las distribuciones terciles de los predictores por RMC: FEVI, FR y VTDVI. También se obtuvieron gráficas de Kaplan-Meier considerando los parámetros ecocardiográficos.<sup>166</sup>

Por último, se comparó la probabilidad de fallecimiento de los pacientes operados con la esperada para una cohorte de población española de la misma edad y sexo.<sup>167</sup>

La significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ . El tratamiento estadístico de los datos se realizó con el programa de acceso libre R, versión 3.6 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) utilizando los paquetes adicionales apropiados.

Estudio	Paquetes empleados
Descriptivo	Tableone Ggplot2
Imputación de datos	Mice <sup>163</sup>
Eficacia técnica	BlandAltmanLeh <sup>157</sup> ICC <sup>159,168</sup> Psych <sup>158</sup>
Eficacia clínica y Análisis de supervivencia	CompareC <sup>169,170</sup> SurvIDINRI <sup>165,171</sup> Survminer Survival Relsurv Wesanderson Scales Ggsci

**Tabla 3.** Paquetes estadísticos del Programa R empleados en el Análisis.

## **Resultados**

### **Descripción de la población**

Se incluyó a un total de 263 pacientes, siendo 203 (77,2%) pacientes del Hospital General Universitario Marañón y 60 (22,8%) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. La mediana de edad fue de 61 años (rango intercuartílico 43-73) y solo 66 de los pacientes (25,1%) eran mujeres. Tal y como se desglosa en la tabla 4, los pacientes presentaban escasas comorbilidades, con un índice de Charlson de  $0,6 \pm 1,4$ . Casi la mitad de los pacientes, 125 (47,5%) eran hipertensos.

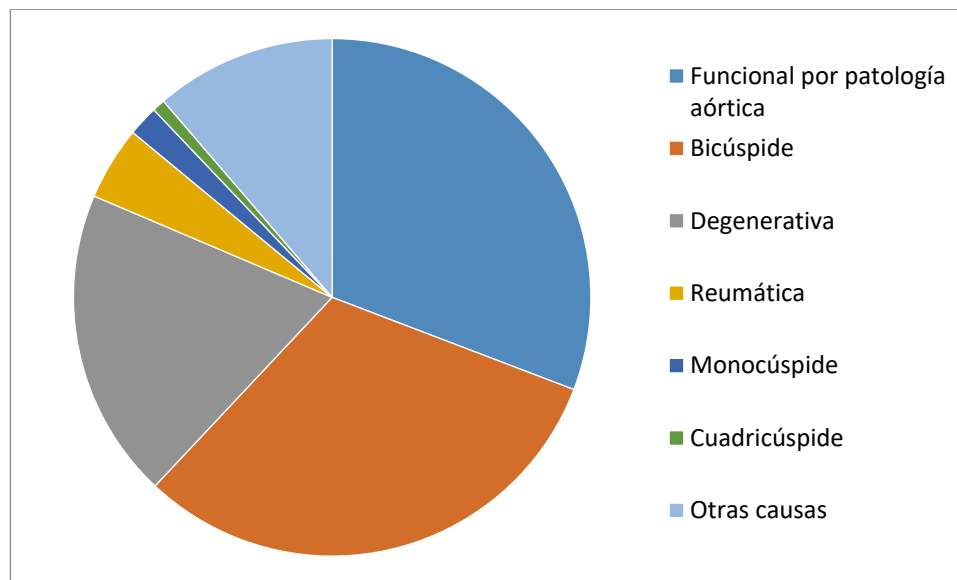
En cuanto a los síntomas previos a la inclusión, de los 263 pacientes, 197 (74,9%) se encontraban asintomáticos en el momento de la inclusión, mientras que 56 (21,3%) y 10 (3,8%) estaban en clase funcional II y III de la NYHA, respectivamente. El estudio etiológico mostró que 162 (61,6%) pacientes presentaban IAo sobre una VAo tricúspide, mientras que 82 pacientes (31,2%) presentaban una VAB, 5 (1,9%) válvula monocúspide y 2 (0,8%) válvula cuatricúspide.

Características		Pacientes
Edad (mediana, RIC)		61 [43 - 73]
Sexo femenino n (%)		66 (25)
Hipertensión n (%)		125 (48)
Clase funcional	I n (%)	197 (75)
	II n (%)	56 (21)
	III n (%)	10 (4)
Índice de comorbilidad de Charlson (mediana, RIC)		0.6 (1.4)
	Infarto agudo de miocardio n (%)	16 (6,1%)
	Insuficiencia cardíaca congestiva n (%)	4 (1,5%)
	Enfermedad arterial periférica n (%)	4 (1,5%)
	Enfermedad cerebrovascular n (%)	14 (5,3%)
	Demencia n (%)	2 (0,8%)
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica n (%)	14 (5,3%)
	Conectivopatía n (%)	12 (4,6%)
	Úlcera gastroduodenal n (%)	7 (2,7%)
	Hepatopatía crónica leve n (%)	6 (2,3%)
	Diabetes n (%)	16 (6,1%)
	Hemiplejía n (%)	1 (0,4%)
	Insuficiencia renal moderada/grave n (%)	7 (2,7%)
	Diabetes con lesión de órgano diana n (%)	3 (1,2%)
	Tumor sólido (en los 5 últimos años) n (%)	15 (5,7%)
	Linfoma n (%)	1 (0,4%)
	Leucemia n (%)	1 (0,4%)
	Hepatopatía crónica moderada/grave n (%)	0 (0%)
	Tumor sólido metastásico n (%)	2 (0,8%)
	SIDA n (%)	1 (0,4%)

**Tabla 4.** Características clínicas y prevalencia de comorbilidades de la cohorte.

En cuanto la etiología, un 30,8% de los pacientes presentaban IAo secundaria a dilatación aórtica; un 31,2% debido a la valvulopatía bicúspide, y aproximadamente otro tercio al resto de causas, incluyendo un 19,4% de enfermedad degenerativa valvular y un

llamativo bajo porcentaje de enfermedad reumática (4,6%). Dada su importancia para la cuantificación de la severidad en IAo, cabe destacar que hasta un 44,5% de los pacientes presentaban chorros de IAo excéntricos.



**Figura 18.** Distribución etiológica de la IAo en nuestra cohorte.

Los parámetros ecocardiográficos y de RMC se desglosan en las tablas 5 y 6. En cuanto a la ventana ecocardiográfica, un 44,5% de pacientes presentaron una ventana ecocardiográfica buena, un 41,7% regular y en un 13,8% se consideró que la ventana acústica era subóptima.

<b>DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS</b>			
Parámetros		Total (n= 263)	Asintomáticos (n=197)
Severidad de IAo	Leve n (%)	56 (21%)	43 (22%)
	Moderada n (%)	124 (47%)	88 (45%)
	Severa n (%)	83 (32%)	66 (34%)
FEVI por Simpson biplano (mediana, RIC)		0,60 [0,56 –0,64]	0,60 [0,56 –0,65]
FEVI por Teichholz (mediana, RIC)		0,57 [0,53 –0,62]	0,57 [0,54 – 0,63]
DTDVI mm (mediana, RIC)		55 [51 - 59]	55 [51 - 59]
DTSVI mm (mediana, RIC)		36 [33 - 40]	36 [33 - 39]
VTDVI mL (mediana, RIC)		139 [116 - 171]	142 [118 - 171]
VTSVI mL (mediana, RIC)		56 [42 - 69]	56 [43 - 69]
Espesor del septo interventricular mm (mediana, RIC)		11 [10 - 12]	11 [10 - 12]
Espesor de la pared posterior mm (mediana, RIC)		11 [9 - 11]	11 [9 - 11]
Área de la aurícula izquierda cm <sup>2</sup> (mediana, RIC)		21 [17 - 25]	20 [17 - 24]
Velocidad de Onda E mitral cm/s (mediana, RIC)		68 [54 - 89]	68 [55 - 89]
Velocidad de Onda A mitral cm/s (mediana, RIC)		71 [58 - 89]	68 [56 - 87]
Tiempo de desaceleración s (mediana, RIC)		218 [179-266]	215 [172-268]
Relación E/A (mediana, RIC)		1 [0,7 – 1,4]	1 [0,7 – 1,4]
Velocidad de onda e' del anillo mitral lateral cm/s (mediana, RIC)		11 [8 - 13]	11 [8 - 13]
Relación E/e' (mediana, RIC)		6 [4 - 8]	6 [4 - 7]

**Tabla 5.** Datos ecocardiográficos de la cohorte.

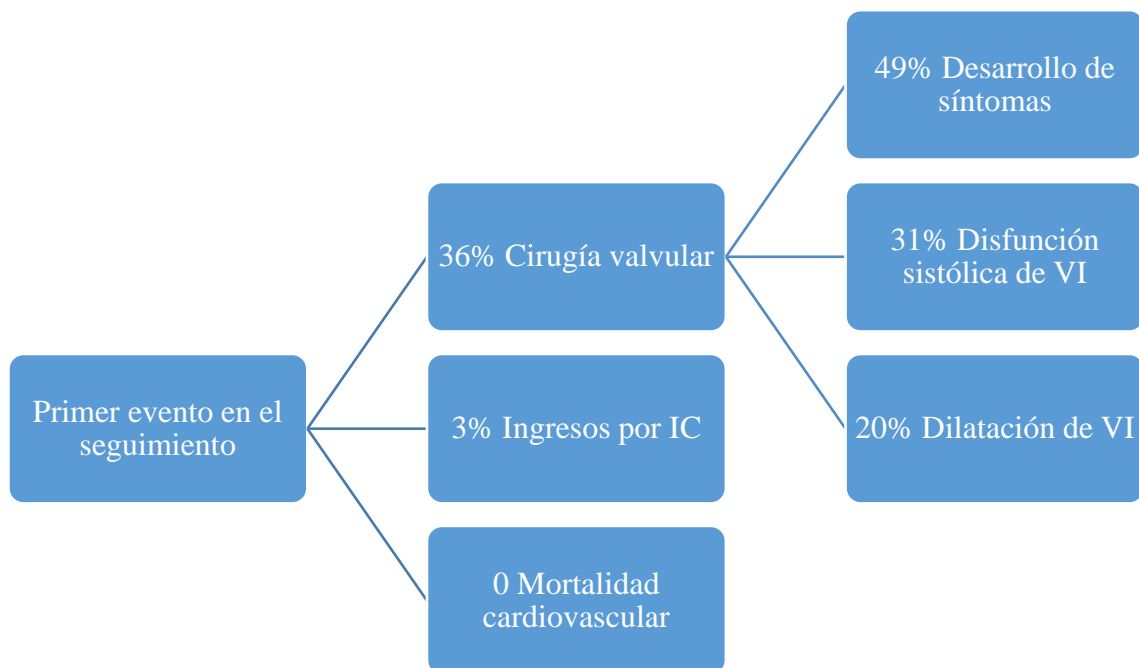
La mediana del tiempo entre los estudios de ETT y RMC fue de 2 meses, siendo el rango intercuartílico entre 0 y 6 meses.

<b>DATOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA</b>		
Parámetros	Total (N= 263)	Asintomáticos (N=197)
Fracción de regurgitación % (mediana, RIC)	34 [28 - 44]	34 [28 - 43]
FEVI (mediana, RIC)	0.58 [0.54 – 0.61]	0.58 [0.55 – 0.61]
DTDVI mm (mediana, RIC)	58 [54 - 62]	58 [54 - 62]
DTSVI mm (mediana, RIC)	40 [36 - 45]	40 [37 - 45]
VTDVI mL (mediana, RIC)	213 [170 - 256]	215 [172 - 257]
VTDVI indexado mL/m <sup>2</sup> (mediana, RIC)	116 [95 - 137]	117 [96 - 138]
VTSVI mL (mediana, RIC)	87 [70 - 113]	88 [71 - 110]
VTSVI indexado mL/m <sup>2</sup> (mediana, RIC)	47 [38 - 61]	47 [38 - 60]
Masa del VI g (mediana, RIC)	126 [97 - 157]	127 [103 - 159]
Diámetro aórtico a nivel de senos de Valsalva mm (mediana, RIC)	37 [33 - 42]	37 [33 - 42]
Diámetro aórtico a nivel de la Unión sino-tubular mm (mediana, RIC)	32 [28 - 37]	32 [28 - 37]
Diámetro aórtico a nivel de la aorta ascendente mm (mediana, RIC)	40 [34 - 45]	39 [34 - 44]

**Tabla 6.** Datos de RMC de la cohorte.

Tras un período de seguimiento de casi 3 años (mediana 33 meses; rango 13-64 meses), 76 de los 197 pacientes (39%) inicialmente asintomáticos alcanzaron el objetivo primario. No existieron muertes por causa cardiovascular, pero 6 pacientes (3%) ingresaron por insuficiencia cardíaca y 70 pacientes (36%) se sometieron a cirugía valvular aórtica como primer evento. Las indicaciones de cirugía valvular aórtica fueron síntomas en 34 pacientes (48,6%), disfunción sistólica del VI en 22 (31,4%) y dilatación severa del VI en 14 pacientes (20%).

La cirugía se realizó 20 meses (RIC 5-25) tras el ETT índice y 18 meses (RIC 4-20) tras la RMC, siendo esta diferencia de tiempo entre la técnica y la cirugía no estadísticamente significativa ( $p=0,34$ )

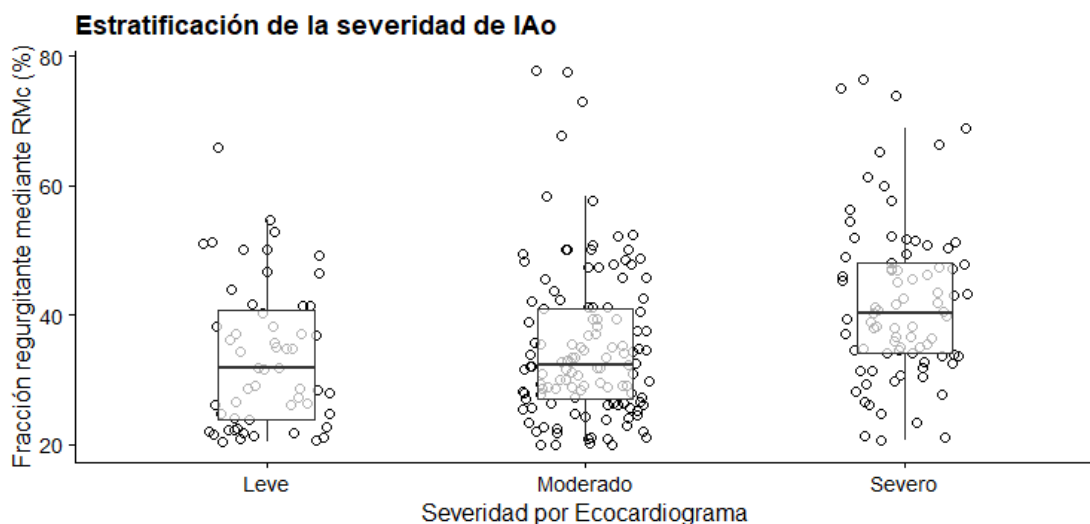


**Figura 19.** Distribución de la variable principal en el seguimiento: aparición del primer evento y causas. IC: insuficiencia cardiaca. VI: Ventrículo izquierdo.

## Comparación de la eficacia técnica

### Severidad de la IAo

La concordancia entre ambas técnicas para la estratificación de la severidad de IAo fue baja, tal y como puede verse en la figura 20. Los valores de FR fueron significativamente diferentes entre los grados moderado y severo obtenidos mediante ETT (diferencia del 7% [IC 95% 3 a 11%]  $p < 0.0001$ ), pero no entre los grados ligero y moderado (diferencia del 2% [IC 95% -3 a 6%],  $p = 0,7$ ). Se comprobó que dicha tendencia era similar en ambos centros que incluían pacientes ( $p = 0,42$  para la interacción).

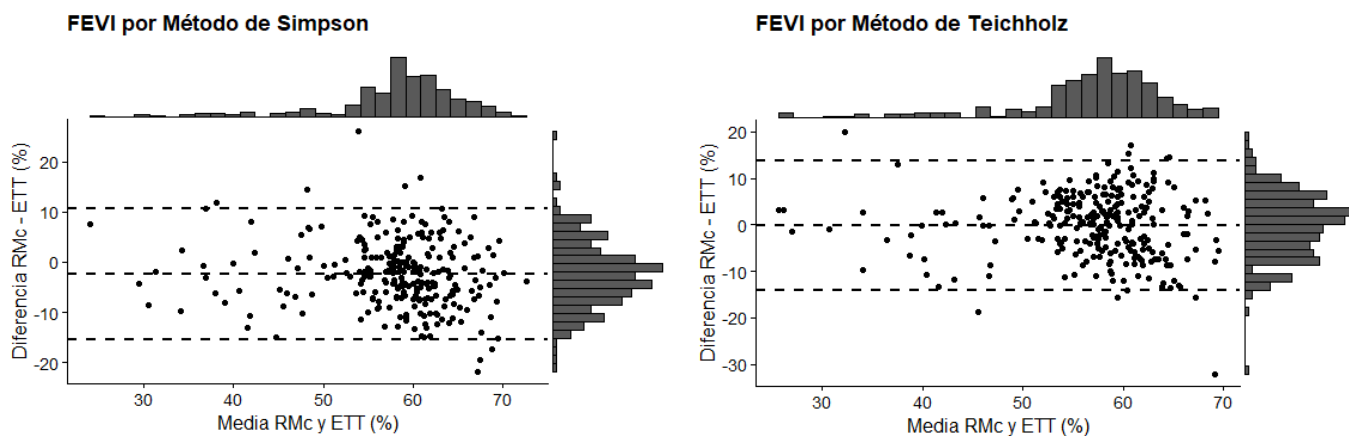


**Figura 20.** Comparación del grado de acuerdo en la cuantificación de la severidad entre el ETT y la RMC.

Por otra parte, el grado de concordancia para la estratificación de severidad de IAo tampoco fue diferente en función de la calidad de la ventana ecocardiográfica ( $p = 0,16$ ) ni de si la válvula era o no bicúspide ( $p = 0,87$  para la interacción).

## Función sistólica del ventrículo izquierdo

En lo referente al tamaño y función ventricular, el grado de concordancia fue moderado. Mediante el método de Simpson, la RMC estimó  $2,4 \pm 6,7$  % menor la FEVI, lo que supuso aproximadamente un 4% relativo menor. El coeficiente de correlación intraclase (CCI) para la medición por este método fue del 0,66. Sorprendentemente, el sesgo fue menor para el método de Teichholz ( $0,2 \pm 7,1$ ), si bien la concordancia fue igualmente moderada, con un CCI para este método de 0,63.

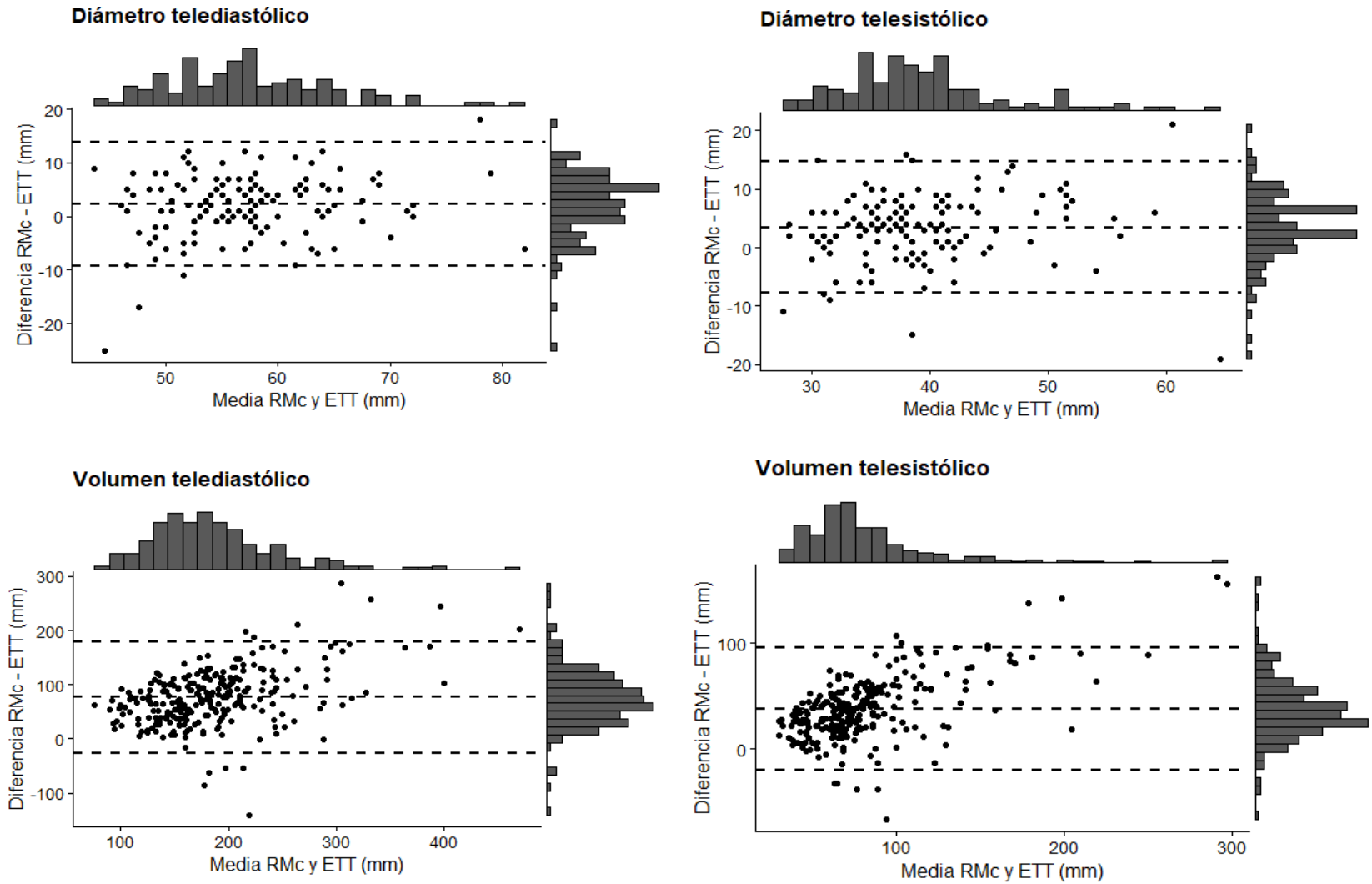


**Figura 21.** Gráficos de Bland-Altman para la comparación del grado de acuerdo en la medición la FEVI mediante el método de Simpson (panel izquierdo) o Teichholz (panel derecho) con ETT y RMC.

## Tamaño del ventrículo izquierdo

El VTDVI estimado por RMC fue significativamente mayor que por ETT, con una diferencia absoluta de  $76 \pm 52$  mL lo que supuso un  $42 \pm 24\%$  más de volumen mediante RMC que ETT. La concordancia entre ambas técnicas para la medición del VTDVI se consideró limitada, con un CCI del 0,39 (**Figura 22, panel inferior izquierdo**). Análogamente, el VTSVI fue  $38 \pm 30$  mL mayor por RMC, suponiendo en torno a un  $47 \pm 30\%$  más de volumen. El CCI de esta medición fue de 0,54 (**Figura 22, panel inferior derecho**).

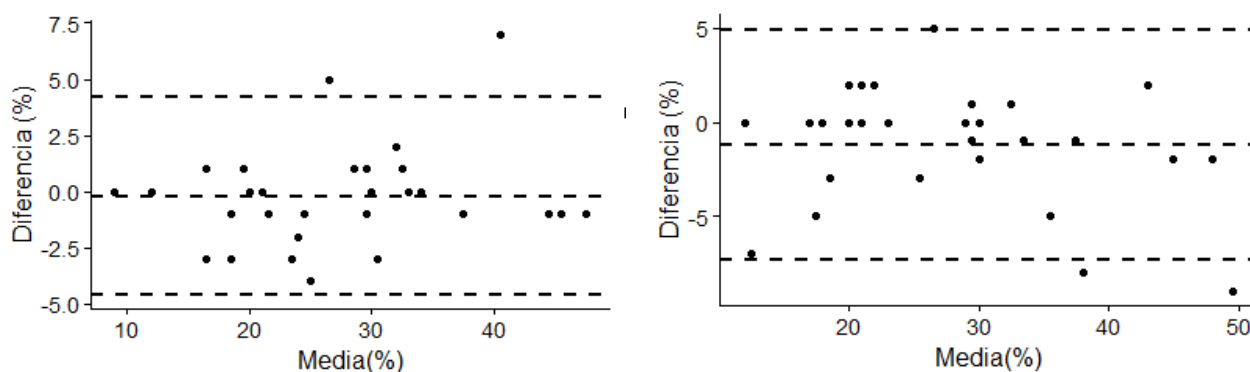
Los diámetros ventriculares también fueron mayores en la RMC, aunque la diferencia relativa fue menor que en caso de los volúmenes, siendo del  $4 \pm 11\%$  y  $9 \pm 15\%$  para el DTDVI y DTSVI respectivamente. Los CCI fueron de 0,68 y 0,63, siendo por tanto una concordancia moderada.



**Figura 16.** Gráficos de Bland-Altman para la comparación del grado de acuerdo en la medición de diámetros (paneles superiores) y volúmenes (paneles inferiores) entre el ETT y la RMc

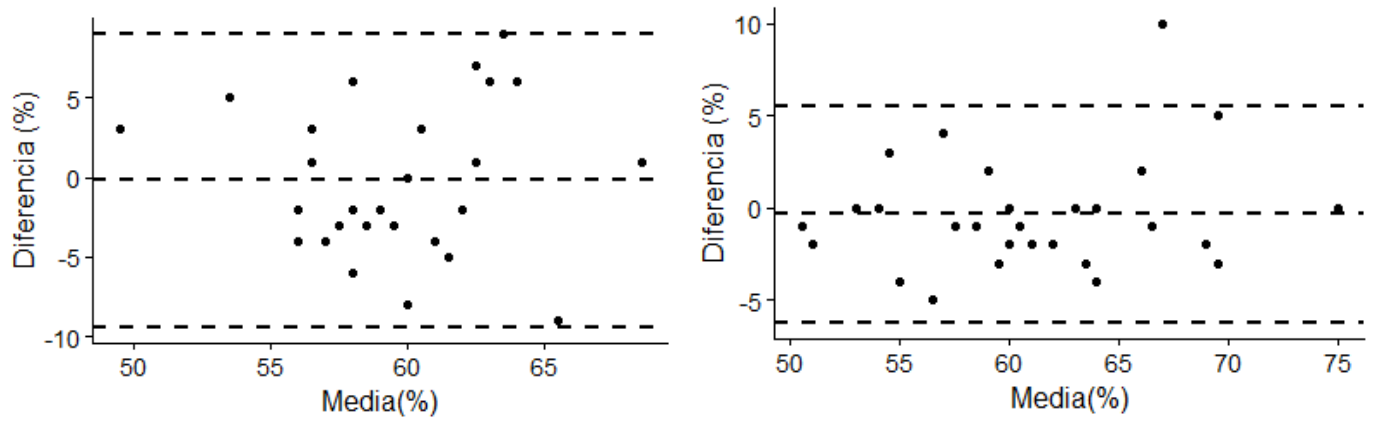
## Estudio de reproducibilidad

Treinta pacientes fueron seleccionados al azar para evaluar la reproducibilidad de ambas técnicas mediante el estudio de la variabilidad intra e interobservador. En cuanto a la variabilidad en la estratificación de la severidad de la IAo mediante ETT, los valores del coeficiente kappa intra e interobservador fueron de 0,62 y 0,67 respectivamente. La reproducibilidad de la RMC para la estratificación de severidad mediante RMC fue sin embargo muy buena, con unos CCI de 0,97 para el análisis intraobservador y 0,95 interobservador (**Tabla 7**).



**Figura 23.** Gráficos de Bland-Altman. Reproducibilidad intra (panel izquierdo) e interobservador (panel derecho) de la FR obtenida mediante contraste de fase por RMC.

Respecto a la valoración del VI, la concordancia intraobservador del ETT para la determinación de diámetros y volúmenes fue buena, no así la interobservador, que resultó ser entre moderada y mala, según puede verse en la tabla 7. Destaca el bajo nivel de acuerdo en la determinación ecocardiográfica de la FEVI tanto por método de Simpson como por método Teichholz, con un CCI tan bajo como 0,10 y 0,05 respectivamente para el análisis interobservador. La RMC, por el contrario, demostró una reproducibilidad excelente para la cuantificación tanto de volúmenes como de función, con un CCI siempre por encima de 0,88 (**Tabla 7**).



**Figura 24** Gráficos de Bland Altman. Reproducibilidad intraobservador de la FEVI por ETT (panel izquierdo) y RMC (panel derecho).

Tabla 7. Análisis de reproducibilidad de ETT y RMC.

	Media±.DS (rango)	Unidades	Intraobservador			Interobservador		
			Error relativo (%)	CCI	IC 95%	Error relativo (%)	CCI	IC 95%
<b>Ecocardiograma</b>								
DTSVI	35 ± 4 (26 - 42)	mm	2 ± 5	0,85	0,71 - 0,92	0 ± 8	0,78	0,58 - 0,89
DTDVI	53 ± 5 (40 - 63)	mm	-2 ± 5	0,87	0,74 - 0,93	-7 ± 7	0,51	0,20 - 0,73
VTSVI	60 ± 22 (24 - 117)	mL	1 ± 20	0,82	0,65 - 0,91	32 ± 17	0,43	0,09 - 0,68
VTDVI	152 ± 45 (71 - 244)	mL	1 ± 14	0,86	0,73 - 0,93	18 ± 12	0,69	0,44 - 0,84
FEVI (Simpson)	0,61 ± 0,05 (0,48 - 0,74)		0 ± 8	0,45	0,12 - 0,69	-8 ± 8	0,10	-0,26 - 0,44
FEVI (Teichholz)	0,61 ± 0,05 (0,50 - 0,78)		-2 ± 9	0,27	-0,09 - 0,57	-9 ± 6	0,05	-0,31 - 0,40
Severidad de IAo	Leve: 5   Mod: 17   Severa: 8		Kappa: 0,62		0,62 - 0,62	Kappa: 0,67		0,41 - 0,93
<b>Resonancia magnética</b>								
DTSVI	37 ± 5 (26 - 50)	mm	-2 ± 5	0,92	0,85 - 0,96	-7 ± 7	0,79	0,60 - 0,89
DTDVI	57 ± 5 (45 - 69)	mm	0 ± 2	0,97	0,94 - 0,99*	-2 ± 4	0,88	0,77 - 0,94
VTSVI	82 ± 29 (38 - 155)	mL	-2 ± 11	0,94	0,87 - 0,97	-3 ± 8	0,98	0,96 - 0,99*
VTDVI	207 ± 55 (116- 349)	mL	-2 ± 6	0,96	0,91 - 0,98	-2 ± 3	0,99	0,98 - 1,00*
FEVI	0,61 ± 0,06 (0,50-0,75)		-1 ± 5	0,88	0,77 - 0,94*	0 ± 5	0,88	0,76 - 0,94*
Fracción regurgitante	28 ± 10 (9- 54)	%	-1 ± 8	0,97	0,95 - 0,99	-5 ± 14	0,95	0,90 - 0,98

CCI: coeficiente de correlación intraclase. \*:  $p < 0.05$  para CCI entre ambas técnicas.

## Estudio de la eficacia clínica

La capacidad predictiva de eventos en el seguimiento se analizó únicamente en aquellos pacientes asintomáticos en el momento de su inclusión en el estudio (197 pacientes), excluyendo a los pacientes con síntomas por presentar indicación clase I de cirugía desde el inicio. Para dicha evaluación, se diseñaron varios modelos de supervivencia que pueden verse en la tabla 8. Todos los modelos se ajustaron por edad, sexo y comorbilidad.

En el modelo basado en los parámetros ecocardiográficos habitualmente empleados en la práctica clínica, solo el grado de severidad de la IAo y el DTSVI se asociaron a la aparición de eventos en el seguimiento. El *hazard-ratio* para una severidad moderada frente a leve fue 1,87, IC 95%: 0,91 – 3,87; y para severa frente a leve, de 4,02, IC 95%: 1,98 – 8,17. En cuanto al DTSVI, por cada 5 mm el *hazard-ratio* fue de 1,51, IC 95%: 0,99 – 2,32.

Se diseñó asimismo un segundo modelo ecocardiográfico en el que se consideraban los volúmenes ventriculares en lugar de los diámetros, observándose en este caso que solo la estratificación de severidad de la IAo se asociaba a eventos en el seguimiento.

De cara a la selección de las variables de RMC para el modelo se realizó una eliminación de variables hacia atrás quedando finalmente incluidos VTDVI, FEVI y FR. El *hazard-ratio* por cada aumento de 10% de FEVI fue de 0,5 (IC 95% 0,37 - 0,69); mientras que por cada 10% más de aumento de FR el *hazard-ratio* fue de 1,69 (IC 95% 1,41 - 2,03).

Por último, en el modelo que combinó parámetros de ambas técnicas se mantuvo la asociación de todos los parámetros de RMC (FR, FEVI y VTDVI). De los índices ecocardiográficos, solo la estratificación global de la severidad de IAo resultó predictiva de eventos en el seguimiento en este modelo.

**Tabla 8.** Modelos de riesgos proporcionales para la predicción de eventos en pacientes asintomáticos con IAo. Todos los modelos están ajustados por edad, sexo y comorbilidad.





Modelos	Hazard-Ratio	95% IC	$\chi^2$	p
<b>Ecocardiograma</b>				
Severidad de IAo (moderada vs. leve)	1,87	0,91 – 3,87	17,65	0,0001
(severa vs. leve)	4,02	1,98 – 8,17		
DTSVI (por cada 5 mm)	1,51	0,99 – 2,32	3,67	0,05
DTDVI (por cada 5 mm)	0,95	0,64 – 1,41	0,06	0,81
FEVI (por cada 0,10)	0,89	0,60 – 1,32	0,36	0,55
<b>Ecocardiograma (considerando volúmenes)</b>				
Severidad de IAo (moderada vs. leve)	1,87	0,90 – 3,90	16,68	0,0002
(severa vs. leve)	3,74	1,88 – 7,43		
VTSVI (por cada 25 mL)	2,28	0,86 – 6,10	2,72	0,099
VTDVI (por cada 25 mL)	0,79	0,51 – 1,23	1,05	0,30
FEVI (por cada 0,10)	1,13	0,52 – 2,46	0,10	0,75
<b>Resonancia magnética</b>				
Fracción regurgitante (por cada 10 %)	1,69	1,41 – 2,03	31,77	< 0,0001
VTDVI (por cada 25 mL)	1,15	1,06 – 1,25	10,60	0,001
FEVI (por cada 0,10)	0,51	0,37 – 0,69	19,06	< 0,0001
<b>Modelo combinado de ETT y RMC</b>				
Fracción regurgitante (por cada 10 %)	1,63	1,34 – 1,97	24,58	< 0,0001
VTDVI mediante RMC (por cada 25 mL)	1,16	1,04 – 1,29	7,35	0,007
FEVI por RMC (por cada 0,10)	0,37	0,23 – 0,61	15,67	0,0001
Severidad de IAo por ETT (moderada vs. leve)	1,31	0,62 – 2,76	6,57	0,04
(severa vs. leve)	2,25	1,08 – 4,69		
DTSVI por ETT (por cada 5 mm)	0,92	0,69 – 1,22	0,32	0,57
FEVI por ETT (por cada 0,10)	1,10	0,70 – 1,73	0,17	0,68

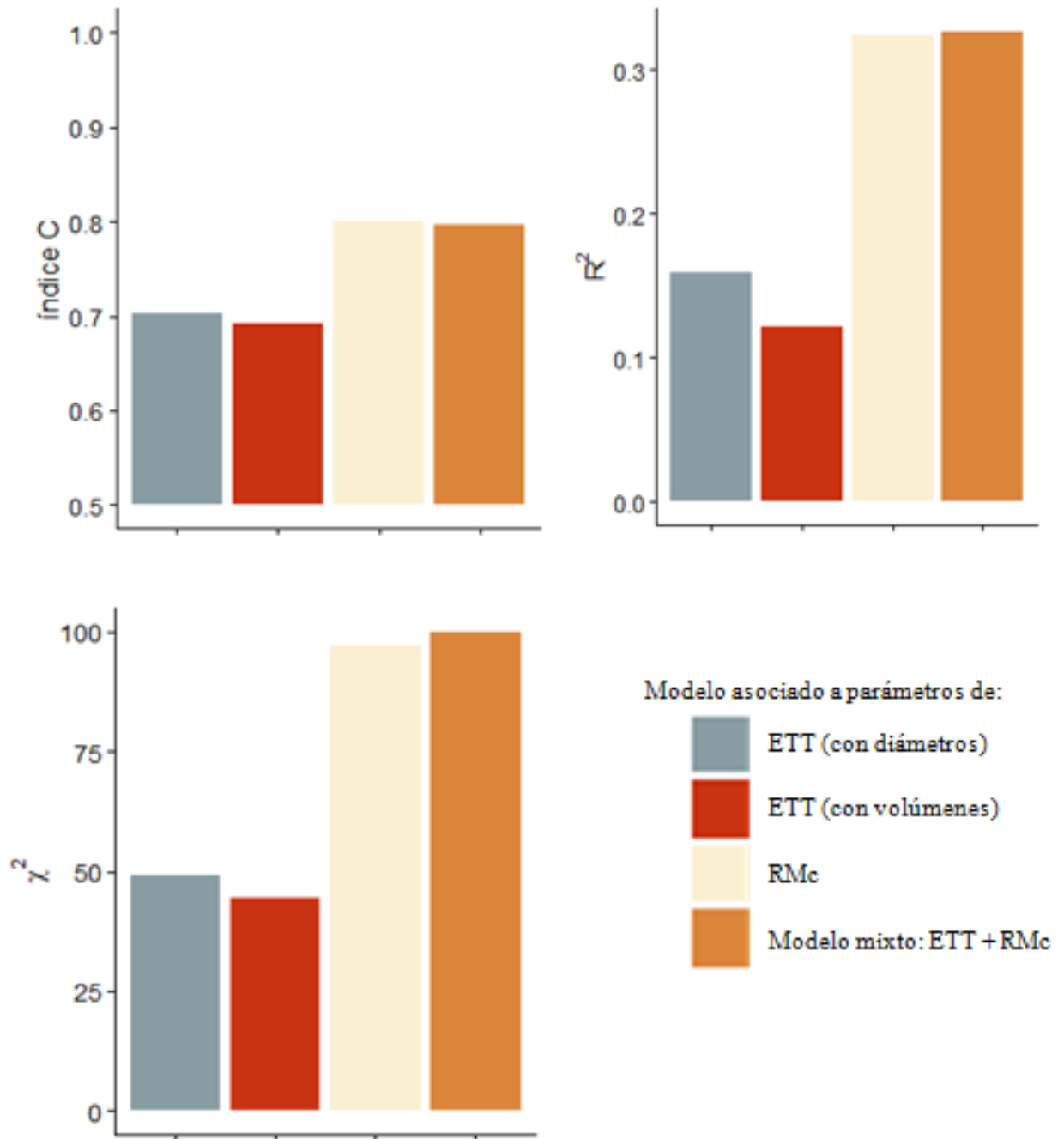
## Comparación de la capacidad predictiva

Tal y como se muestra en la figura 25, la capacidad de predicción fue significativamente mejor con el modelo de RMC que con el modelo de ETT ( $R^2$ : 0,32 vs. 0,16,  $\chi^2$ : 97 vs. 49;  $p < 0,001$ ; índice C: 0,80 vs. 0,70;  $p < 0,001$ ). El modelo que incluyó los volúmenes mediante ETT no añadió capacidad predictiva al basado en diámetros (índice C: 0,69). Por último, el modelo que combinó parámetros de ambas técnicas no añadió un valor adicional significativo al modelo basado exclusivamente en RMC ( $\chi^2$ : 97 vs. 100;  $p=0,064$ ; índice C 0,80 vs. 0,80;  $p=0,48$ ). Para la verificación del supuesto de riesgo proporcional en los modelos, se confirmó la ausencia de correlación entre los residuos de Schoenfeld y los tiempos de supervivencia.

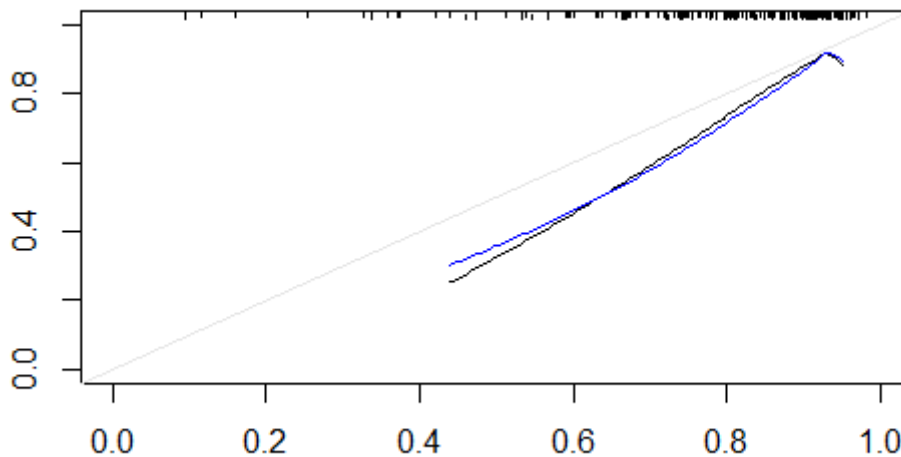
Como puede verse en la figura 26, el modelo basado en parámetros de RMC calibraba mejor que el ecocardiográfico en términos de ratio de eventos desfavorables esperados frente a los observados a los 24 meses.

**Tabla 9.** Valores de  $R^2$ ,  $\chi^2$  e índice C para predicciones a los 24 meses.

	Modelo asociado a parámetros de:	$\chi^2$	$R^2$	Índice C
	ETT (con diámetros)	49	0,16	0,70
	ETT (con volúmenes)	45	0,12	0,69
	RMC	97	0,32	0,80
	Modelo mixto: ETT + RMC	100	0,33	0,80



**Figura 25.** Comparación del rendimiento de los modelos de supervivencia para predecir la variable principal (mortalidad cardiovascular, cirugía valvular aórtica u hospitalización por insuficiencia cardíaca).



**Figura 26.** Calibrado de la probabilidad de la variable principal (mortalidad cardiovascular, cirugía valvular aórtica u hospitalización por IC) a los 24 meses observada (eje ordenadas) y predicha (eje abscisas). La línea azul representa el modelo de RMC mientras que la negra el ETT. A mayor distancia a la línea gris central, peor capacidad predictiva.

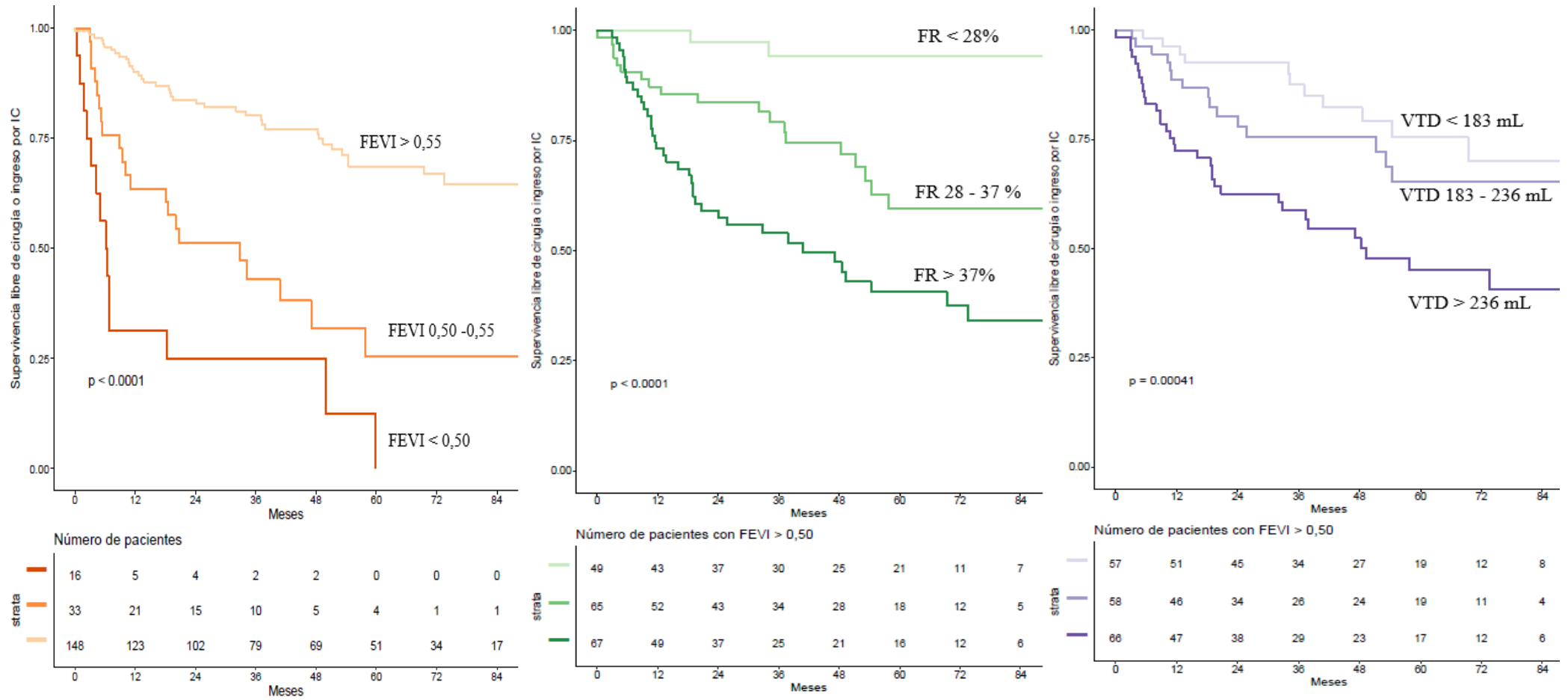
La mejoría de la capacidad predictiva de la RMC sobre el ETT resultó en un índice de mejoría de la reclasificación (NRI) de 0,23 (IC 95%: 0,00 – 0,46,  $p = 0,046$ ) y un índice de mejoría de la discriminación (IDI) de 0,12 (IC 95%: 0,08 – 0,58,  $p = 0,016$ ). Estos valores fueron similares para la RMC sobre el modelo ecocardiográfico basado en los volúmenes del VI, tal y como se muestra en la tabla 10. Los NRI e IDI para el modelo combinado confirmaron que el añadir los parámetros de ambas técnicas no aporta un beneficio adicional para la estimación del pronóstico del paciente (**Tabla 10**).

Por último, se realizó la comparación del modelo que incluía los parámetros de RMC con los volúmenes indexados a superficie corporal, con una diferencia de índices C de solo 0,01, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,36$ ).

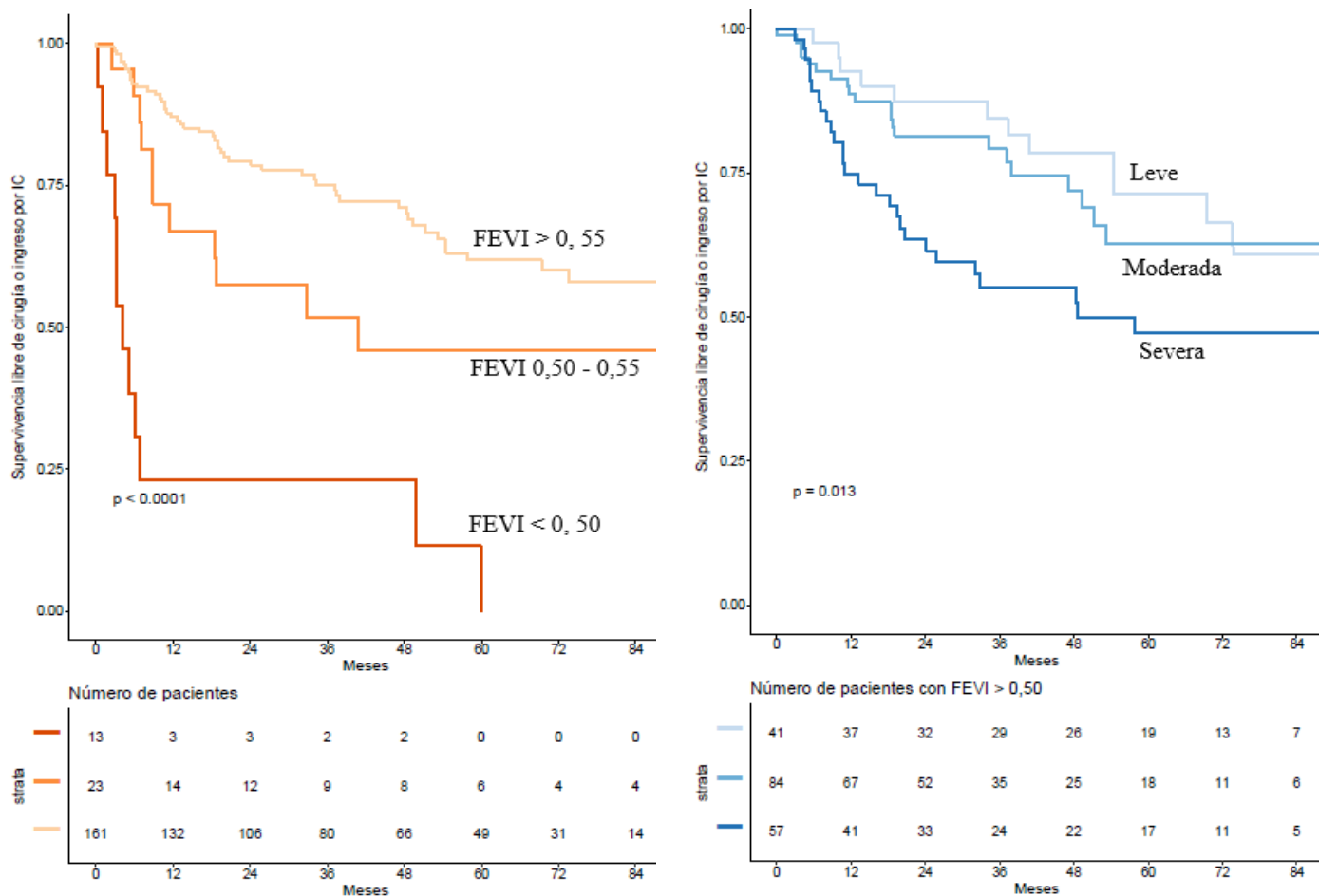
**Tabla 10.** Índices de mejoría de la discriminación y de la reclasificación de los modelos basados en RMC, ETT y ambas técnicas para predecir eventos en el seguimiento de pacientes asintomáticos. Valores calculados para la predicción a los 24 meses.

Modelos Comparados	N	95% IC	p
<b>RMC vs ETT</b>			
Índice de mejoría de la discriminación	0,12	0,08 – 0,58	0,016
Índice de mejoría de la reclasificación	0,23	0,00 – 0,46	0,046
<b>RMC vs ETT (con volúmenes)</b>			
Índice de mejoría de la discriminación	0,16	0,05 – 0,27	0,008
Índice de mejoría de la reclasificación	0,30	0,03 – 0,54	0,032
<b>RMC vs. Modelo combinado (ETT + RMC)</b>			
Índice de mejoría de la discriminación	-0,02	-0,08 – 0,003	0,10
Índice de mejoría de la reclasificación	-0,22	-0,009 – 0,009	0,15

Las siguientes gráficas de Kaplan Meier representan la probabilidad de aparición de la variable principal a lo largo del seguimiento en los 197 pacientes asintomáticos, graduando el riesgo en función de los distintos parámetros de RMC (**Figura 27**) y ETT (**Figuras 28 y 29**). Tal y como se muestra, los pacientes asintomáticos con FEVI > 50% fueron adecuadamente estratificados mediante su FR y VTDVI, de forma que los pacientes con una FR por debajo de 28% presentaron un riesgo de cirugía valvular u hospitalización por IC menor del 10% en el seguimiento. En aquellos con una FR superior al 37% el riesgo aumentaba hasta el 70%. Tanto este punto de corte como un VTDVI mayor a 236 mL identificaron a los pacientes de mayor riesgo de eventos en el seguimiento.

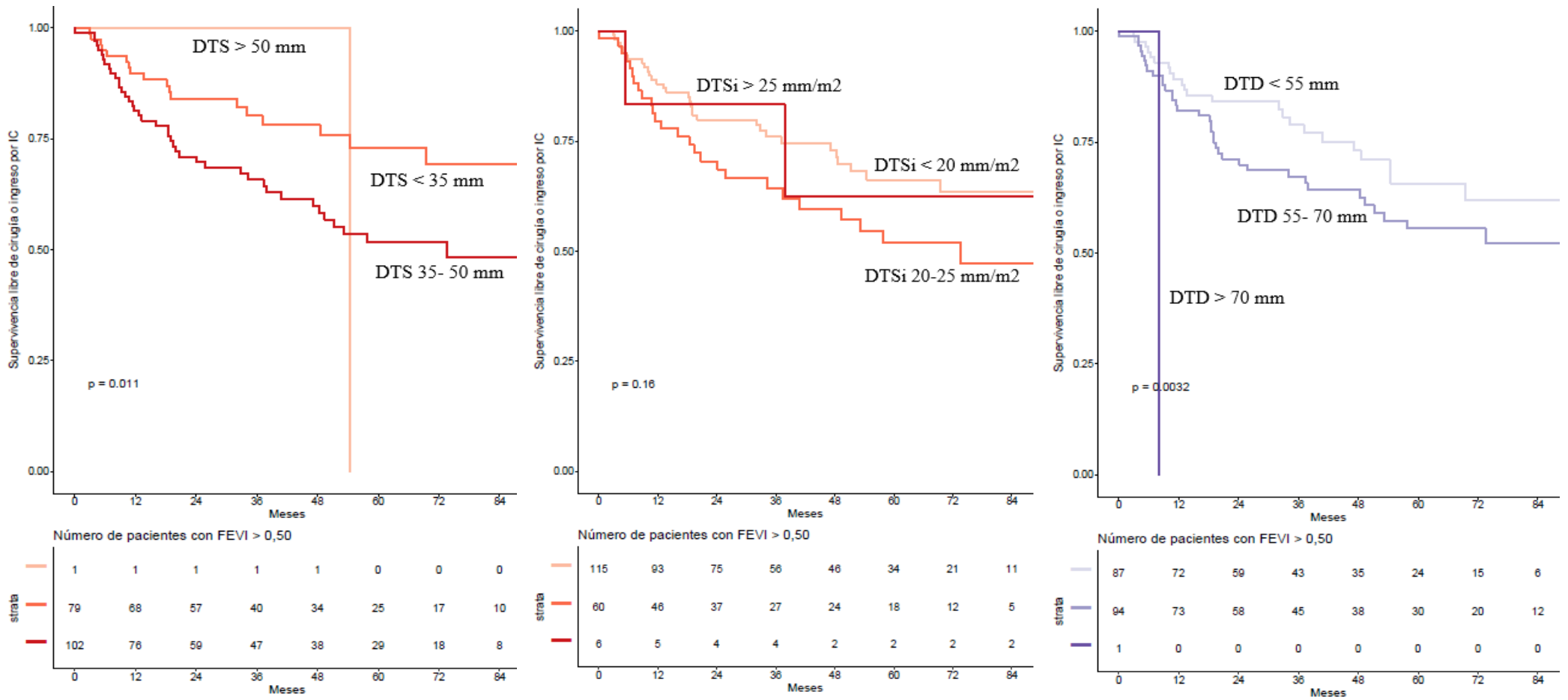


**Figura 27.** Gráficas de Kaplan-Meier que estiman la supervivencia libre del evento de acuerdo a parámetros de RMC. En el panel izquierdo se estratifica a los pacientes según su FEVI. En el panel central, que representa pacientes con FEVI > 50%, éstos son estratificados según la FR. En el panel derecho, también con pacientes con FEVI > 50%, los pacientes son estratificados según VTDVI. Valores de p obtenidos mediante test de log-rank.



**Figura 28.** Gráficas de Kaplan-Meier que estiman la supervivencia libre del evento de acuerdo a parámetros de ETT. En el panel izquierdo se estratifica a los pacientes según su FEV1. En el panel de la derecha, que representa pacientes con FEV1 > 50%, son estratificados según su FR. Valores de p obtenidos mediante test de Log-rank.

Escasos pacientes alcanzaron criterios de dilatación severa de VI con función ventricular normal en su ETT índice. De hecho, solo un paciente presentó un DTSVI > 50 mm y ocho pacientes DTSVI > 25 mm/m<sup>2</sup>, por lo que este punto de corte carece de valor para la estratificación de riesgo, tal y como se muestra en la figura 29.

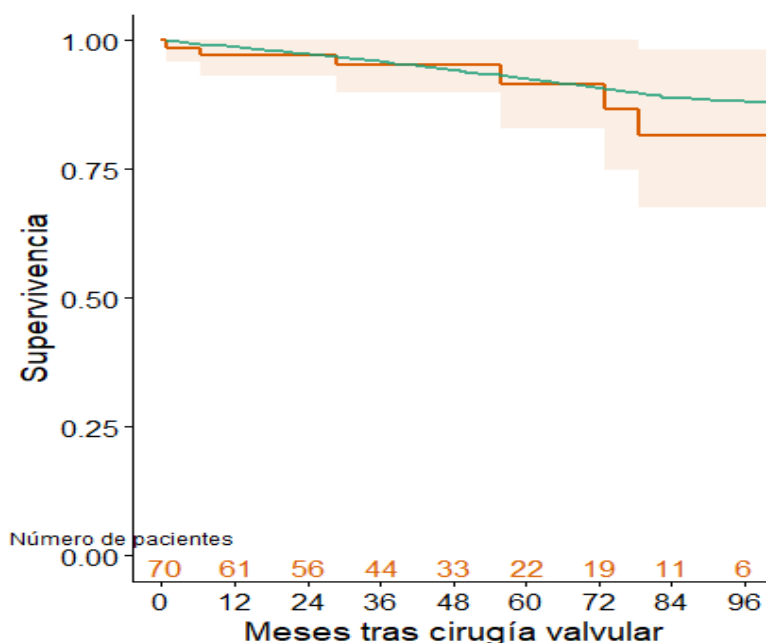


**Figura 29.** Gráficas de Kaplan-Meier que estiman la supervivencia libre del evento de acuerdo a parámetros ecocardiográficos. En todas ellas, se representan pacientes con FEVI superior al 50% El panel izquierdo estratifica a los pacientes según su diámetro telesistólico (DTS). En el panel central, según su DTS indexado por superficie corporal (DTSi). El panel derecho, según diámetro telediastólico (DTD). Valores de p obtenidos mediante test de Log-rank.

## Pacientes intervenidos de insuficiencia aórtica

La mortalidad perioperatoria de los 70 pacientes intervenidos fue muy baja, de un solo paciente (1,4%). Tras una mediana de 43 meses de seguimiento postoperatorio (rango intercuartílico 39 a 76 meses) solo otro paciente murió por causa cardiovascular, mientras que 6 pacientes (9%) fallecieron por otras causas. Comparando con una población de referencia, no existieron diferencias significativas en la tasa de mortalidad estandarizada de estos pacientes, siendo esta de 1,38 (IC 95%: 0,50 – 2,99,  $p=0,54$ ) y tal y como se muestra en la figura 30.

Cabe destacar que 11 (16%) de los 70 pacientes intervenidos fueron inicialmente estratificados como IAo leve en el ETT inicial. Sin embargo, todos los pacientes intervenidos presentaron en sus RMC iniciales una FR > 28%, excepto uno que fue de 26%. Además, estos pacientes presentaron una FEVI menor por RMC que por ETT, con una diferencia de 0,03 (95% CI: 0,02 – 0,05) ( $p < 0,001$ ).



**Figura 30.** Comparación de la supervivencia global de los pacientes intervenidos de cirugía valvular aórtica (línea naranja), frente a la esperada para la población española de similar sexo y edad (línea verde).

## **Discusión**

En el presente trabajo se presentan los resultados del primer estudio comparativo a gran escala comparando el valor de la ETT y la RMC en la IAo crónica. En una amplia cohorte contemporánea de pacientes con IAo crónica demostramos: 1) superioridad técnica de la RMC sobre el ETT, con mayor precisión y reproducibilidad tanto para la estimación de severidad de la IAo como para la valoración de la repercusión sobre el VI; y 2) mejor eficacia clínica, con mayor capacidad de predicción de eventos relacionados con la IAo en la cohorte de pacientes inicialmente asintomáticos. Así, puesto que la superioridad técnica de la RMC se traduce en una mejor capacidad predictiva, se debería recomendar un uso más amplio de esta técnica para ayudar en la toma de decisiones clínicas de estos pacientes.

### **Superioridad técnica de la RMC sobre el ETT**

#### **Aumento de precisión en la estimación de la severidad de la IAo**

En nuestra serie, el grado de acuerdo entre el ETT y la RMC para la estimación de severidad fue llamativamente bajo, hallazgo acorde con lo descrito en la literatura.<sup>172,173</sup> Existe una amplia dispersión de los valores de FR derivados de RMC entre los distintos grados ecocardiográficos de severidad. Entre las causas que pueden explicar estas diferencias se encuentra la dificultad en la estimación de la severidad mediante ETT, que requiere el análisis de múltiples parámetros cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos.<sup>5,46</sup> Aunque existen varios algoritmos que tratan de integrar todos ellos, en la práctica clínica resulta difícil manejar las discrepancias entre criterios.<sup>174,175</sup> Además, es frecuente que no se puedan emplear las determinaciones cuantitativas, ya sea por limitaciones de ventana u otros condicionantes como la presencia

de chorros múltiples o marcadamente excéntricos (ver Introducción). Por ello, existe escasa literatura previa que avale el empleo de los criterios cuantitativos por encima de otros parámetros más sencillos y extendidos en la práctica clínica como puede ser la medida del diámetro de la *vena contracta*.<sup>45</sup>

Por el contrario, la medición de la FR mediante RMC es una determinación cuantitativa estandarizada, precisa y con excelente reproducibilidad.<sup>16,18,82,85,86</sup> Se trata de una técnica con menor variabilidad intra e interobservador, confirmándose en nuestro estudio con unos valores de CCI para la FR por encima del 95% que contrastan con unos valores de coeficiente Kappa para ETT claramente subóptimos.

### ***La infraestimación de la severidad de la IAo del ETT***

Uno de los hallazgos más relevantes del presente trabajo es el preocupante hallazgo de FR elevadas en pacientes con IAo considerada mediante ETT como moderada o incluso leve. Este hallazgo ha sido posible por el diseño del estudio, que incluyó a pacientes a los que se realizara una RMC con contraste de fase aórtica con una FR por encima del 20%, independientemente de la causa de realización del estudio (por ejemplo, medición de diámetros aórticos). Así, pudimos estudiar mediante RMC casos de IAo aparentemente no significativa por ETT y que están ausentes en gran parte de los estudios de previos de validación técnica.<sup>17,100</sup> Llamativamente, hasta un 11% de estos pacientes con IAo considerada como leve en su ETT inicial llegaron a precisar cirugía valvular en el seguimiento. Esto tiene implicaciones clínicas muy relevantes, puesto que esta infraestimación por ecocardiografía podría llevar a indicar un seguimiento menos estrecho, o incluso el alta médica de pacientes con regurgitación aórtica relevante. Esto nos lleva a concluir que ante la coexistencia de otros datos clínicos o ecocardiográficos, sobre todo dilatación del VI, sería recomendable realizar una RMC para evitar

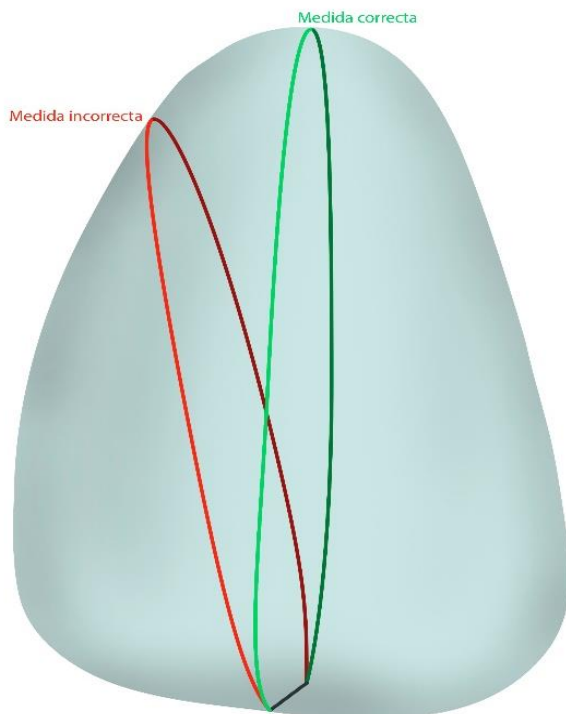
infraestimar la severidad de la IAo en estos pacientes, aunque la regurgitación no parezca relevante por ETT.

## Superior capacidad de caracterización del remodelado del VI

Parte del beneficio adicional de la RMC sobre la ecocardiografía en el contexto de la IAo crónica procede de su mejor capacidad para el estudio de la repercusión sobre el VI mediante el análisis de sus dimensiones y función ventricular.<sup>10</sup> Nuestros resultados muestran amplios intervalos de incertidumbre y baja reproducibilidad para el estudio de la función ventricular mediante ETT. Es posible que esta elevada variabilidad se deba al estrecho rango de FEVI estudiada, que roza además la normalidad. Sin embargo, precisamente en este contexto, pequeñas diferencias de FEVI han demostrado ser suficientes para condicionar la aparición de eventos en el seguimiento, por lo que una sobreestimación errónea de la FEVI podría condicionar una demora inapropiada del tratamiento y con ello la aparición de fibrosis y disfunción ventricular potencialmente irreversibles.<sup>44,121,135</sup>

En cuanto al estudio de las dimensiones del VI en el contexto de la IAo, la RMC ya había demostrado ser una técnica precisa y robusta para la cuantificación de volúmenes ventriculares, que además presentan una mejor reproducibilidad y correlación con el VR que las dimensiones lineales.<sup>16,172,176</sup> Nuevamente, nuestro estudio confirma dicha reducción de la variabilidad, y coincide con la evidencia previa en que los volúmenes del VI son sistemáticamente infraestimados mediante ETT.<sup>16,177</sup> Existen múltiples causas que podrían justificar esta infraestimación de los volúmenes por ETT, como son el frecuente falso acortamiento del VI (“foreshortening”) en planos apicales (**Figura 31**), la aceptación de ciertas asunciones geométricas, máxime en el contexto de ventrículos

dilatados y remodelados o la exclusión de las trabéculas o músculos papilares. El ecocardiograma 3D, recientemente incorporado al arsenal diagnóstico, aunque no está exento de limitaciones relacionadas con la calidad de la ventana acústica, ha superado varias de estas barreras, lográndose una menor infraestimación de los volúmenes respecto al patrón oro de la RMC.<sup>178,179,180</sup> Sin embargo, durante el periodo en el que se realizaron los estudios no se empleaba de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios de imagen.



**Figura 31.** Explicación gráfica de la infraestimación de las dimensiones del VI debido al falso acortamiento que puede producirse ante cambios en la alineación típicamente desde proyecciones apicales.

### ***Escasa aportación de los volúmenes respecto a los diámetros***

Las limitaciones de los diámetros del VI medidos mediante ETT para explicar el remodelado ventricular secundario a la sobrecarga típica de la IAo podrían deberse a la incapacidad de una dimensión lineal para reflejar los cambios volumétricos. La relación entre diámetros y volúmenes del VI es exponencial, de manera que pequeños aumentos

en los diámetros traducen en realidad aumentos significativamente mayores en volúmenes en el caso de ventrículos tan dilatados, esferiformes, como son los de los pacientes con IAo crónica significativa.<sup>68</sup> Además, los volúmenes del VI por RMC muestran una correlación más fuerte con el VR que las dimensiones lineales, lo que sugiere que los volúmenes del VI reflejan mejor la adaptación del ventrículo.<sup>176</sup> Por todo ello, llama la atención que en nuestro estudio la incorporación de los volúmenes al modelo que incluía parámetros ecocardiográficos no mostrara ventaja alguna. A la vista de nuestros resultados, esto podría deberse a la baja precisión y reproducibilidad de la determinación volumétrica del VI con ETT.

## Valor predictivo de la RMC en IAo

Los valores de FR y VTDVI obtenidos mediante RMC ya habían demostrado en series previas ser potentes predictores de eventos clínicos en el seguimiento de pacientes con IAo.<sup>14,15,17</sup> La cuantificación de la severidad mediante el VR y la FR obtenidos por contraste de fase permite predecir la necesidad de cirugía en el seguimiento, ya sea por la aparición de síntomas o por alcanzar umbrales quirúrgicos de dilatación o disfunción ventricular. Si a esta estimación de severidad se le añade el análisis del VTDVI, la combinación obtiene una excelente capacidad predictiva.<sup>14</sup> Además, la RMC permite también una mejor predicción de hospitalización por IC y muerte de causa cardiovascular.<sup>17</sup>

En el presente trabajo demostramos que esta capacidad predictiva de la RMC es superior a la del ETT, la técnica más ampliamente empleada en el manejo rutinario de los pacientes con enfermedad valvular. Para ello, se han empleado por primera vez métodos estadísticos específicos diseñados para la comparación de técnicas diagnósticas. El rendimiento global del modelo de RMC fue significativamente mejor, tal y como mostraron los estadísticos  $\chi^2$  e índice C. Frente a la ETT, la RMC permitió reclasificar el

riesgo de cirugía u hospitalización por IC a los dos años de seguimiento en un porcentaje significativo de pacientes, con un NRI de 0,23. Estos resultados abogan por un uso más amplio de esta técnica en la práctica clínica, y no limitarla como hasta ahora a pacientes con datos equívocos o ventanas acústicas subóptimas.

## **Toma de decisiones clínicas en IAo**

La IAo crónica cuenta con un periodo asintomático habitualmente prolongado, caracterizado por la sobrecarga de volumen ventricular y el aumento progresivo del estrés parietal (ver Introducción). Cuando los mecanismos compensatorios pasan a ser insuficientes, el aumento de la presión telediastólica condiciona la aparición de síntomas, y es a partir de entonces cuando la cirugía valvular está claramente indicada para disminuir la mortalidad.<sup>116</sup> Sin embargo, en determinados pacientes el daño ventricular puede producirse estando aún asintomáticos, por lo que gran parte de las decisiones clínicas de estos pacientes dependen de la capacidad de las pruebas de imagen para identificar pacientes en riesgo de presentar daño miocárdico irreversible y por tanto con peor pronóstico.<sup>179</sup>

Hasta ahora, el momento quirúrgico óptimo de estos pacientes asintomáticos se ha decidido prioritariamente en función de medidas de tamaño y función ventricular obtenidas mediante ETT. Sin embargo, se ha demostrado la presencia de disfunción ventricular irreversible y un exceso de morbimortalidad en series quirúrgicas con indicaciones basadas en estos criterios.<sup>133,135,136</sup> Las limitaciones de precisión en el estudio de remodelado ventricular inherentes al ETT observadas en nuestro estudio podrían contribuir al retraso en la identificación del daño miocárdico.

Por otra parte, algunos de los criterios ecocardiográficos han demostrado ser de escasa utilidad, como es el caso del umbral de DTSVI aceptado en las guías para sentar

la indicación quirúrgica. En nuestra cohorte, escasos pacientes alcanzaron dicho umbral antes de presentar una caída de la FEVI por debajo del 50%. El hecho de que esta indicación clásica (reconocida como clase IIa en las guías de práctica clínica), resulte redundante es un hallazgo particularmente relevante por su importancia en la toma de decisiones clínicas de los pacientes con IAo crónica. En varias series previas se había señalado ya la necesidad de modificar este punto de corte, aunque esta propuesta no se ha trasladado a las guías de práctica clínica.<sup>135,136</sup> Sin embargo, dada la escasa precisión y reproducibilidad de la medición de los diámetros mostrada en nuestra serie es esperable que el descenso del umbral solucione solo parcialmente este problema.

## **Implicaciones clínicas**

La morbimortalidad de la cirugía de reparación y sustitución valvular aórtica ha disminuido drásticamente, lo que ha llevado a cuestionar la idoneidad de los umbrales actuales basados en técnicas de imagen para detectar la disfunción ventricular irreversible, ya que pueden adolecer de escasa sensibilidad.<sup>181</sup> Por ello, es necesario profundizar en la búsqueda de parámetros más sensibles y robustos, así como reevaluar los métodos de imagen y puntos de corte empleados en los algoritmos actuales de indicación quirúrgica.<sup>135,136,181,182</sup> Para ello, deberíamos contar con los beneficios adicionales en términos de precisión y eficacia clínica global de la RMC en pacientes con IAo crónica. En este sentido, el hallazgo en nuestro estudio de nuevos umbrales de FR y VTDVI obtenidos mediante RMC como identificadores de pacientes de mayor riesgo, adquiere especial transcendencia. Una FR inferior al 28% (por RMC) se asocia a una supervivencia libre de eventos superior al 90% a los dos años, al igual que un volumen inferior a 183 mL. Por el contrario, una FR superior al 37% y un VTD mayor de 236 mL obliga a un seguimiento estrecho e incluso a la realización de estudios destinados a descartar un deterioro de clase funcional inaparente o daño miocárdico oculto.<sup>182</sup>

La observación de que la mejor eficacia clínica de la RMC demostrada en el presente trabajo se traduce en una mayor supervivencia a largo plazo de estos pacientes debe confirmarse en estudios prospectivos. Sin embargo, nuestros resultados señalan que debería ampliarse la indicación de realizar RMC en las recomendaciones de práctica clínica. Esto implicaría un beneficio para los pacientes relacionado con una mejor estimación de la severidad de su enfermedad valvular, una detección más precoz de daño ventricular, y, por ende, una mejor selección del momento óptimo de tratamiento quirúrgico.

## Limitaciones

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es la ausencia de ciego de los clínicos a los hallazgos de la RMC. Sin embargo, los datos de este trabajo fueron resultado del postprocesado posterior de los datos de la RMC y por tanto diferentes de los asistenciales. Esto disminuye ciertamente el riesgo de sesgo por los datos de la RMC. Además, las decisiones clínicas se basaron en las recomendaciones actuales de práctica clínica y en los protocolos asistenciales de los centros participantes, que están basados exclusivamente en la ecocardiografía. Por tanto, el sesgo de información *a priori* debería beneficiar al ETT y no a la RMC.

Como limitación común a todos los estudios retrospectivos, es posible que existieran sesgos de selección de la población incluida. Puesto que el diseño del estudio exigía de la realización de las dos técnicas, no se puede excluir que algunos de los pacientes con IAo relevante, pero con edad avanzada o comorbilidades significativas, no fueran remitidos para su estudio mediante RMC, o que se eligieran específicamente pacientes con peor ventana ultrasónica para su realización.

La prevalencia de pacientes con VAB en nuestra cohorte es superior a la habitual en series de pacientes con IAo crónica, probablemente debido a que se trata de centros de referencia para cardiopatías congénitas, pero también a la inclusión de pacientes que inicialmente habían sido referidos para estudio de dilatación aórtica. Aunque no se encontraron diferencias en la eficacia técnica de ETT y RM entre ambos tipos de válvulas, este hecho podría dificultar la validación externa de nuestros resultados.

Otra limitación de nuestro estudio es la ausencia de disponibilidad de ecocardiograma 3D. Del mismo modo, las secuencias de RMC avanzada (flujo 4D, secuencias destinadas al análisis de fibrosis miocárdica, etc.) sin duda habrían aportado

un beneficio adicional a la técnica, que probablemente se habría traducido en un mayor incremento de su eficacia clínica.

Por último, la RMC es una técnica que cuenta con la desventaja de su menor disponibilidad y mayor coste. Son necesarios estudios de coste-efectividad que permitan seguir avanzando en el marco jerarquizado de evaluación de eficacia recomendado para la implementación de cualquier nueva técnica diagnóstica.

## **Conclusiones**

1. El grado de acuerdo entre el ETT y la RMC a la hora de estratificar la severidad de la IAo crónica es bajo, con una gran dispersión de los valores de FR obtenidos mediante RMC entre los diferentes grados de severidad ecocardiográficos. En el análisis de tamaño y función ventricular, el grado de acuerdo es moderado. El ETT infraestima sistemáticamente el tamaño del VI y tiende a una ligera sobreestimación de la función ventricular en comparación con la RMC, lo que en cifras cercanas a umbrales quirúrgicos puede tener importante repercusión terapéutica.
2. El grado de concordancia de la estratificación de severidad de la IAo es independiente de si la válvula es bi o tricúspide y de la calidad de la ventana acústica del paciente.
3. La reproducibilidad de la RMC es mejor que la del ETT, con menor variabilidad intra e interobservador.
4. La superior eficacia técnica y reproducibilidad de la RMC se traducen en una eficacia clínica superior a la del ETT, con una mejor capacidad para predecir la aparición de ingresos por IC o necesidad de cirugía valvular aórtica en el seguimiento.
5. La mejoría de la eficacia clínica de la RMC sobre el ETT permite la reclasificación del riesgo de desarrollar eventos en el seguimiento en más de un 20% de pacientes inicialmente asintomáticos.
6. Emplear la cuantificación volumétrica del VI en lugar de dimensiones lineales no mejora la capacidad predictiva de eventos del ETT, que sigue siendo inferior a la de la RMC.
7. No existe ningún beneficio adicional en indexar por superficie corporal los volúmenes del VI obtenidos por RMC.
8. La combinación de parámetros de ambas técnicas tampoco logra incrementar la eficacia clínica respecto a la de la RMC aislada.

9. Ciertos pacientes con IAo aparentemente leve en ETT presentaron FR inesperadamente altas y más acordes con la historia natural y progresión de estos pacientes, algunos de los cuales llegaron a precisar cirugía durante los años siguientes. A la vista de ello, en pacientes con IAo leve - moderada por ETT y signos de dilatación ventricular debe plantearse la realización de una RMC.
10. En los pacientes con IAo severa, la determinación de FR y VTDVI permite una adecuada estratificación pronóstica, identificando a aquellos con FR por encima de 37% y VTDVI superior a 236 mL como el subgrupo de mayor riesgo de eventos en el seguimiento.
11. La mortalidad perioperatoria de los pacientes intervenidos de IAo es similar a la de una cohorte española de similar edad y sexo. Dado el descenso de la morbimortalidad asociada a cirugía, parece razonable que deban reevaluarse los umbrales quirúrgicos actuales para evitar el potencial daño miocárdico irreversible, contando con los beneficios de la RMC.

## **Bibliografía**

1. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:162-72.
2. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000;83:721-5.
3. Kodali SK, Velagapudi P, Hahn RT, Abbott D, Leon MB. Valvular heart disease in patients  $\geq 80$  years of age. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2058-72.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
5. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular I. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611-44.
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, Members AATF. 2014 AHA/ACC Guideline 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. *Circulation* 2014;129:2440-92.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd, Thompson A. 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-e95.
9. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, 3rd, Thomas JD, Members AATF. 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 Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:e521-643.
10. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90:29-34.
  11. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:891-903.
  12. Fairbairn TA, Steadman CD, Mather AN, Motwani M, Blackman DJ, Plein S, McCann GP, Greenwood JP. Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart* 2013;99:1185-91.
  13. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Grinberg M, Rochitte CE. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:278-87.
  14. Myerson SG, d'Arcy J, Mohiaddin R, Greenwood JP, Karamitsos TD, Francis JM, Banning AP, Christiansen JP, Neubauer S. Aortic regurgitation quantification using cardiovascular magnetic resonance: association with clinical outcome. *Circulation* 2012;126:1452-60.
  15. Harris AW, Krieger EV, Kim M, Cawley PJ, Owens DS, Hamilton-Craig C, Maki J, Otto CM. Cardiac magnetic resonance imaging versus transthoracic echocardiography for prediction of outcomes in chronic aortic or mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2017;119:1074-81.
  16. Cawley PJ, Hamilton-Craig C, Owens DS, Krieger EV, Strugnell WE, Mitsumori L, D'Jang CL, Schwaegler RG, Nguyen KQ, Nguyen B, Maki JH, Otto CM. Prospective comparison of valve regurgitation quantitation by cardiac magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:48-57.
  17. Kammerlander AA, Wiesinger M, Duca F, Aschauer S, Binder C, Zotter Tufaro C, Nitsche C, Badre-Eslam R, Schonbauer R, Bartko P, Beitzke D, Loewe C, Hengstenberg C, Bonderman D, Mascherbauer J. Diagnostic and prognostic utility of cardiac magnetic resonance imaging in aortic regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1474-83.

18. Gabriel RS, Renapurkar R, Bolen MA, Verhaert D, Leiber M, Flamm SD, Griffin BP, Desai MY. Comparison of severity of aortic regurgitation by cardiovascular magnetic resonance versus transthoracic echocardiography. *Am J Cardiol* 2011;108:1014-20.
19. Lee JC, Branch KR, Hamilton-Craig C, Krieger EV. Evaluation of aortic regurgitation with cardiac magnetic resonance imaging: a systematic review. *Heart* 2018;104:103-10.
20. Dalfardi B, Mahmoudi Nezhad GS, Ghanizadeh A. Rhazes' description of a case with aortic regurgitation. *Int J Cardiol* 2014;172:e147-8.
21. O'Brien ET. The man behind the eponym: Sir Dominic John Corrigan (1802--1880). *N Engl J Med* 1981;304:365-6.
22. Stone J. Sir Dominic John Corrigan. *Clin Cardiol* 1986;9:403-6.
23. WB. F. Austin Flint, 1812-1886. *Clin Cardiol* 1989;12:476-7 1989.
24. S. M. *Physical diagnosis secrets*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby. 2008.
25. Babu AN KS, Carpenter Fryer SM. Eponyms and the diagnosis of aortic regurgitation: what says the evidence? *Ann Intern Med* 2003;138(9):736-42.
26. Valencia Mejía M GPÁ. Signos semiológicos de la insuficiencia aórtica: apuntes para su historia. *Univ Med* 2019;60 (4).
27. Brubakk AO AB, Hatle L. Diagnosis of valvular heart disease using transcutaneous Doppler ultrasound. *Cardiovasc Res* 1977 Sep;11(5):461-9 1977.
28. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
29. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:609-61.
30. Maurer G. Aortic regurgitation. *Heart* 2006;92:994-1000.
31. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, Frangou E, Farmer AJ, Mant D, Wilson J, Myerson SG, Prendergast BD. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016;37:3515-22.

32. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999;83:897-902.
33. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789-800.
34. Kong WK, Regeer MV, Ng AC, McCormack L, Poh KK, Yeo TC, Shanks M, Parent S, Enache R, Popescu BA, Yip JW, Ma L, Kamperidis V, van der Velde ET, Mertens B, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Sex differences in phenotypes of bicuspid aortic valve and aortopathy: Insights from a large multicenter, international registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10.
35. Roman MJ, Pugh NL, Devereux RB, Eagle KA, Holmes K, LeMaire SA, Milewski RK, Morris SA, Prakash SK, Pyeritz RE, Ravekes WJ, Shohet RV, Song HK, Asch FM, Gen TACI. Aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: Relation to sex, hemodynamics, and valve morphology (the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored National registry of genetically triggered thoracic aortic aneurysms and cardiovascular conditions). *Am J Cardiol* 2017;120:1171-5.
36. El Khoury G, Glineur D, Rubay J, Verhelst R, d'Acoz Y, Poncelet A, Astarci P, Noirhomme P, van Dyck M. Functional classification of aortic root/valve abnormalities and their correlation with etiologies and surgical procedures. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:115-21.
37. Reyes M, Reardon MJ. Transcatheter valve replacement: Risk levels and contemporary outcomes. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2017;13:126-31.
38. Lerakis S, Hayek SS, Douglas PS. Paravalvular aortic leak after transcatheter aortic valve replacement: current knowledge. *Circulation* 2013;127:397-407.
39. Jerez-Valero M, Urena M, Webb JG, Tamburino C, Munoz-Garcia AJ, Cheema A, Dager AE, Serra V, Amat-Santos IJ, Barbanti M, Imme S, Alonso Briales JH, Al Lawati H, Benitez LM, Cucalon AM, Garcia del Blanco B, Revilla A, Dumont E, Barbosa Ribeiro H, Nombela-Franco L, Bergeron S, Pibarot P, Rodes-Cabau J. Clinical impact of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: insights into the degree and acuteness of presentation. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1022-32.
40. Yang LT, Michelena HI, Maleszewski JJ, Schaff HV, Pellikka PA. Contemporary etiologies, mechanisms, and surgical approaches in pure native aortic regurgitation. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1158-70.

41. Flint N, Wunderlich NC, Shmueli H, Ben-Zekry S, Siegel RJ, Beigel R. Aortic Regurgitation. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:65.
42. Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. *Circulation* 2005;112:125-34.
43. Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic valve regurgitation: a comprehensive review. *Curr Probl Cardiol* 2018;43:315-34.
44. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625-35.
45. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Maalouf J, Tribouilloy C, Mahoney DW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Quantitative echocardiographic determinants of clinical outcome in asymptomatic patients with aortic regurgitation: a prospective study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:1-11.
46. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: A report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:303-71.
47. Ekery DL, Davidoff R. Aortic regurgitation: quantitative methods by echocardiography. *Echocardiography* 2000;17:293-302.
48. Taylor AL, Eichhorn EJ, Brickner ME, Eberhart RC, Grayburn PA. Aortic valve morphology: an important in vitro determinant of proximal regurgitant jet width by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:405-12.
49. Cohen GI, Duffy CI, Klein AL, Miller DP, Cosgrove DM, Stewart WJ. Color Doppler and two-dimensional echocardiographic determination of the mechanism of aortic regurgitation with surgical correlation. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:508-15.
50. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:952-9.
51. Chen M, Luo H, Miyamoto T, Atar S, Kobal S, Rahban M, Brasch AV, Makkar R, Neuman Y, Naqvi TZ, Tolstrup K, Siegel RJ. Correlation of echo-Doppler aortic valve regurgitation index with angiographic aortic regurgitation severity. *Am J Cardiol* 2003;92:634-5.

52. Tribouilloy C, Avinee P, Shen WF, Rey JL, Slama M, Lesbre JP. End diastolic flow velocity just beneath the aortic isthmus assessed by pulsed Doppler echocardiography: a new predictor of the aortic regurgitant fraction. *Br Heart J* 1991;65:37-40.
53. Panaro A MS, Huget M, Rodriguez-Palomares J, Galian L, Gutierrez L, Carballo J, Evangelsita A. Evaluación del flujo retrógrado diastólico en la aorta descendente para cuantificar la insuficiencia aórtica. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:349-355 2016.
54. Meyer T, Sareli P, Pocock WA, Dean H, Epstein M, Barlow J. Echocardiographic and hemodynamic correlates of diastolic closure of mitral valve and diastolic opening of aortic valve in severe aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1987;59:1144-8.
55. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Assessment of severity of aortic regurgitation using the width of the vena contracta: A clinical color Doppler imaging study. *Circulation* 2000;102:558-64.
56. Eren M, Eksik A, Gorgulu S, Norgaz T, Dagdeviren B, Bolca O, Tezel T. Determination of vena contracta and its value in evaluating severity of aortic regurgitation. *J Heart Valve Dis* 2002;11:567-75.
57. Samstad SO, Hegrehaes L, Skjaerpe T, Hatle L. Half time of the diastolic aortoventricular pressure difference by continuous wave Doppler ultrasound: a measure of the severity of aortic regurgitation? *Br Heart J* 1989;61:336-43.
58. Libanoff AJ. A hemodynamic measure of aortic regurgitation: half-time of the rate of fall in aortic pressure during diastole. *Cardiology* 1973;58:162-73.
59. Teague SM, Heinsimer JA, Anderson JL, Sublett K, Olson EG, Voyles WF, Thadani U. Quantification of aortic regurgitation utilizing continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:592-9.
60. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Fett SL, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Application of the proximal flow convergence method to calculate the effective regurgitant orifice area in aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1032-9.
61. Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Goffinet C, Vancraeynest D, Pasquet A, Gerber BL, Vanoverschelde JL. Accuracy of the flow convergence method for quantification of aortic regurgitation in patients with central versus eccentric jets. *Am J Cardiol* 2008;102:475-80.
62. Rokey R, Sterling LL, Zoghbi WA, Sartori MP, Limacher MC, Kuo LC, Quinones MA. Determination of regurgitant fraction in isolated mitral or aortic regurgitation by pulsed Doppler two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1273-8.

63. Lewis JF, Kuo LC, Nelson JG, Limacher MC, Quinones MA. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* 1984;70:425-31.
64. Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Krohn MJ, Mays JM. Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation* 1993;87:841-8.
65. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.
66. Cameli M, Mondillo S, Solari M, Righini FM, Andrei V, Contaldi C, De Marco E, Di Mauro M, Esposito R, Gallina S, Montisci R, Rossi A, Galderisi M, Nistri S, Agricola E, Mele D. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: from ejection fraction to torsion. *Heart Fail Rev* 2016;21:77-94.
67. Marwick TH. Methods used for the assessment of LV systolic function: common currency or tower of Babel? *Heart* 2013;99:1078-86.
68. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Rossi A, Bailey KR, Seward JB. Echocardiographic assessment of left ventricular remodeling: are left ventricular diameters suitable tools? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1534-41.
69. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, Sicari R, Nihoyannopoulos P, Zamorano J, European Association of E, Document R, Pepi M, Breithardt OA, Plonska-Gosciniak E. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:645-58.
70. Biglands JD, Radjenovic A, Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part II. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:66.
71. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:71.
72. Nazarian S, Beinart R, Halperin HR. Magnetic resonance imaging and implantable devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:419-28.

73. Francis JM, Pennell DJ. Treatment of claustrophobia for cardiovascular magnetic resonance: use and effectiveness of mild sedation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:139-41.
74. Wang Y, Rossman PJ, Grimm RC, Riederer SJ, Ehman RL. Navigator-echo-based real-time respiratory gating and triggering for reduction of respiration effects in three-dimensional coronary MR angiography. *Radiology* 1996;198:55-60.
75. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. *Circulation* 2009;119:468-78.
76. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:91.
77. Goffinet C, Kersten V, Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Vancraeynest D, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Comprehensive assessment of the severity and mechanism of aortic regurgitation using multidetector CT and MR. *Eur Radiol* 2010;20:326-36.
78. Debl K, Djavidani B, Buchner S, Heinicke N, Fredersdorf S, Haimerl J, Poschenrieder F, Feuerbach S, Riegger GA, Luchner A. Assessment of the anatomic regurgitant orifice in aortic regurgitation: a clinical magnetic resonance imaging study. *Heart* 2008;94:e8.
79. Honda N, Machida K, Hashimoto M, Mamiya T, Takahashi T, Kamano T, Kashimada A, Inoue Y, Tanaka S, Yoshimoto N, et al. Aortic regurgitation: quantitation with MR imaging velocity mapping. *Radiology* 1993;186:189-94.
80. Laura Oleaga Zufiría JLM. Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética. *Médica Panamericana* 2007.
81. Sondergaard L, Thomsen C, Stahlberg F, Gyomoe E, Lindvig K, Hildebrandt P, Henriksen O. Mitral and aortic valvular flow: quantification with MR phase mapping. *J Magn Reson Imaging* 1992;2:295-302.
82. Sondergaard L, Lindvig K, Hildebrandt P, Thomsen C, Stahlberg F, Joen T, Henriksen O. Quantification of aortic regurgitation by magnetic resonance velocity mapping. *Am Heart J* 1993;125:1081-90.
83. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation. *Radiographics* 2002;22:651-71.

84. Hundley WG, Li HF, Hillis LD, Meshack BM, Lange RA, Willard JE, Landau C, Peshock RM. Quantitation of cardiac output with velocity-encoded, phase-difference magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 1995;75:1250-5.
85. Chatzimavroudis GP, Oshinski JN, Franch RH, Walker PG, Yoganathan AP, Pettigrew RI. Evaluation of the precision of magnetic resonance phase velocity mapping for blood flow measurements. *J Cardiovasc Magn Reson* 2001;3:11-9.
86. Dulce MC, Mostbeck GH, O'Sullivan M, Cheitlin M, Caputo GR, Higgins CB. Severity of aortic regurgitation: interstudy reproducibility of measurements with velocity-encoded cine MR imaging. *Radiology* 1992;185:235-40.
87. Chaturvedi A, Hamilton-Craig C, Cawley PJ, Mitsumori LM, Otto CM, Maki JH. Quantitating aortic regurgitation by cardiovascular magnetic resonance: significant variations due to slice location and breath holding. *Eur Radiol* 2016;26:3180-9.
88. Chatzimavroudis GP, Walker PG, Oshinski JN, Franch RH, Pettigrew RI, Yoganathan AP. Slice location dependence of aortic regurgitation measurements with MR phase velocity mapping. *Magn Reson Med* 1997;37:545-51.
89. Chatzimavroudis GP, Oshinski JN, Franch RH, Pettigrew RI, Walker PG, Yoganathan AP. Quantification of the aortic regurgitant volume with magnetic resonance phase velocity mapping: a clinical investigation of the importance of imaging slice location. *J Heart Valve Dis* 1998;7:94-101.
90. Kilner PJ, Gatehouse PD, Firmin DN. Flow measurement by magnetic resonance: a unique asset worth optimising. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:723-8.
91. Gatehouse PD, Rolf MP, Graves MJ, Hofman MB, Totman J, Werner B, Quest RA, Liu Y, von Spiczak J, Dieringer M, Firmin DN, van Rossum A, Lombardi M, Schwitter J, Schulz-Menger J, Kilner PJ. Flow measurement by cardiovascular magnetic resonance: a multi-centre multi-vendor study of background phase offset errors that can compromise the accuracy of derived regurgitant or shunt flow measurements. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:5.
92. Rolf MP, Hofman MB, Gatehouse PD, Markenroth-Bloch K, Heymans MW, Ebberts T, Graves MJ, Totman JJ, Werner B, van Rossum AC, Kilner PJ, Heethaar RM. Sequence optimization to reduce velocity offsets in cardiovascular magnetic resonance volume flow quantification--a multi-vendor study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:18.

93. Hofman MBM, Rodenburg MJA, Markenroth Bloch K, Werner B, Westenberg JJM, Valsangiacomo Buechel ER, Nijveldt R, Spruijt OA, Kilner PJ, van Rossum AC, Gatehouse PD. In-vivo validation of interpolation-based phase offset correction in cardiovascular magnetic resonance flow quantification: a multi-vendor, multi-center study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2019;21:30.
94. Iwamoto Y, Inage A, Tomlinson G, Lee KJ, Grosse-Wortmann L, Seed M, Wan A, Yoo SJ. Direct measurement of aortic regurgitation with phase-contrast magnetic resonance is inaccurate: proposal of an alternative method of quantification. *Pediatr Radiol* 2014;44:1358-69.
95. Sechtem U, Pflugfelder PW, Cassidy MM, White RD, Cheitlin MD, Schiller NB, Higgins CB. Mitral or aortic regurgitation: quantification of regurgitant volumes with cine MR imaging. *Radiology* 1988;167:425-30.
96. Neuhold A, Globits S, Frank H, Glogar D, Mayr H, Stiskal M, Wicke L. [Cine-MR for the quantification of regurgitation defects by a volume method]. *Rofo* 1990;153:627-32.
97. Globits S, Mayr H, Frank H, Neuhold A, Glogar D. Quantification of regurgitant lesions by MRI. *Int J Card Imaging* 1990;6:109-16.
98. Jeltsch M, Ranft S, Klass O, Aschoff AJ, Hoffmann MH. Evaluation of accordance of magnetic resonance volumetric and flow measurements in determining ventricular stroke volume in cardiac patients. *Acta Radiol* 2008;49:530-9.
99. Bolen MA, Popovic ZB, Rajiah P, Gabriel RS, Zurick AO, Lieber ML, Flamm SD. Cardiac MR assessment of aortic regurgitation: holodiastolic flow reversal in the descending aorta helps stratify severity. *Radiology* 2011;260:98-104.
100. Myerson SG. Optimizing the assessment of aortic regurgitation: The importance of quantity and quality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018.
101. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7:775-82.
102. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, Plein S, Tee M, Eng J, Bluemke DA. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:29.
103. Ichikawa Y, Sakuma H, Kitagawa K, Ishida N, Takeda K, Uemura S, Motoyasu M, Nakano T, Nozaki A. Evaluation of left ventricular volumes and ejection fraction using fast steady-

- state cine MR imaging: comparison with left ventricular angiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 2003;5:333-42.
104. Childs H, Ma L, Ma M, Clarke J, Cocker M, Green J, Strohm O, Friedrich MG. Comparison of long and short axis quantification of left ventricular volume parameters by cardiovascular magnetic resonance, with ex-vivo validation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:40.
105. Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, Petersen SE, Greenwood JP, Kramer CM, Kwong RY, McCann GP, Berry C, Nagel E, Group SCTW. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I - analytical validation and clinical qualification. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;20:67.
106. Kockova R, Kacer P, Pirk J, Maly J, Sukupova L, Sikula V, Kotrc M, Barciakova L, Honsova E, Maly M, Kautzner J, Sedmera D, Penicka M. Native T1 Relaxation Time and Extracellular Volume Fraction as Accurate Markers of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Valve Disease- Comparison With Targeted Left Ventricular Myocardial Biopsy. *Circ J* 2016;80:1202-9.
107. Sparrow P, Messroghli DR, Reid S, Ridgway JP, Bainbridge G, Sivananthan MU. Myocardial T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:W630-5.
108. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ, Guidelines ESCCfP. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873-926.
109. Burman ED, Keegan J, Kilner PJ. Aortic root measurement by cardiovascular magnetic resonance: specification of planes and lines of measurement and corresponding normal values. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:104-13.
110. Wanhainen A, Themudo R, Ahlstrom H, Lind L, Johansson L. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-year-old men and women--a population-based whole-body magnetic resonance imaging (MRI) study. *J Vasc Surg* 2008;47:504-12.
111. Redheuil A, Yu WC, Mousseaux E, Harouni AA, Kachenoura N, Wu CO, Bluemke D, Lima JA. Age-related changes in aortic arch geometry: relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1262-70.

112. Turkbey EB, Jain A, Johnson C, Redheuil A, Arai AE, Gomes AS, Carr J, Hundley WG, Teixido-Tura G, Eng J, Lima JA, Bluemke DA. Determinants and normal values of ascending aortic diameter by age, gender, and race/ethnicity in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Magn Reson Imaging* 2014;39:360-8.
113. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, Bolen MA, Connolly HM, Cuellar-Calabria H, Czerny M, Devereux RB, Erbel RA, Fattori R, Isselbacher EM, Lindsay JM, McCulloch M, Michelena HI, Nienaber CA, Oh JK, Pepi M, Taylor AJ, Weinsaft JW, Zamorano JL, Dietz H, Eagle K, Elefteriades J, Jondeau G, Rousseau H, Schepens M. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:119-82.
114. Freeman LA, Young PM, Foley TA, Williamson EE, Bruce CJ, Greason KL. CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:W581-92.
115. Mentias A, Feng K, Alashi A, Rodriguez LL, Gillinov AM, Johnston DR, Sabik JF, Svensson LG, Grimm RA, Griffin BP, Desai MY. Long-term outcomes in patients with aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2144-53.
116. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation* 1999;99:1851-7.
117. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:746-52.
118. Turina J, Milincic J, Seifert B, Turina M. Valve replacement in chronic aortic regurgitation. True predictors of survival after extended follow-up. *Circulation* 1998;98:II100-6; discussion II6-7.
119. Broch K, Urheim S, Massey R, Stueflotten W, Fossa K, Hopp E, Aakhus S, Gullestad L. Exercise capacity and peak oxygen consumption in asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol* 2016;223:688-92.

120. Gabriel RS, Kerr AJ, Sharma V, Zeng IS, Stewart RA. B-type natriuretic peptide and left ventricular dysfunction on exercise echocardiography in patients with chronic aortic regurgitation. *Heart* 2008;94:897-902.
121. Bonow RO, Picone AL, McIntosh CL, Jones M, Rosing DR, Maron BJ, Lakatos E, Clark RE, Epstein SE. Survival and functional results after valve replacement for aortic regurgitation from 1976 to 1983: impact of preoperative left ventricular function. *Circulation* 1985;72:1244-56.
122. Bonow RO, Rosing DR, Maron BJ, McIntosh CL, Jones M, Bacharach SL, Green MV, Clark RE, Epstein SE. Reversal of left ventricular dysfunction after aortic valve replacement for chronic aortic regurgitation: influence of duration of preoperative left ventricular dysfunction. *Circulation* 1984;70:570-9.
123. Bhudia SK, McCarthy PM, Kumpati GS, Helou J, Hoercher KJ, Rajeswaran J, Blackstone EH. Improved outcomes after aortic valve surgery for chronic aortic regurgitation with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1465-71.
124. Grayburn PA. Improved surgical outcome for chronic severe aortic regurgitation with severely depressed left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1472-3.
125. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002;106:2687-93.
126. Sambola A, Tornos P, Ferreira-Gonzalez I, Evangelista A. Prognostic value of preoperative indexed end-systolic left ventricle diameter in the outcome after surgery in patients with chronic aortic regurgitation. *Am Heart J* 2008;155:1114-20.
127. Borer JS. Aortic Valve Surgery for Aortic Regurgitation: The Threshold Is Falling. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2154-6.
128. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Aortic regurgitation complicated by extreme left ventricular dilation: long-term outcome after surgical correction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:670-7.
129. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P, Iung B, Otto CM, Tornos P, Donal E, Prendergast B, Magne J, La Canna G, Pierard LA, Maurer G. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper--heart valve clinics: organization, structure, and experiences. *Eur Heart J* 2013;34:1597-606.

130. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi ML, Arias AM, Krauss JG, Cagide AM. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1705-14.
131. Weber M, Hausen M, Arnold R, Moellmann H, Nef H, Elsaesser A, Mitrovic V, Hamm C. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol* 2008;127:321-7.
132. Tornos PL, E.; Aortic regurgitation. In: Camm AJ LT, Maurer G, Serruys PW., ed. *ESC CardioMed*: Oxford University Press; 2018.
133. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1012-7.
134. de Meester C, Gerber BL, Vancraeynest D, Pouleur AC, Noirhomme P, Pasquet A, El Khoury G, Vanovershelde JL. Early surgical intervention versus watchful waiting and outcomes for asymptomatic severe aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:1100-8.
135. de Meester C, Gerber BL, Vancraeynest D, Pouleur AC, Noirhomme P, Pasquet A, de Kerchove L, El Khoury G, Vanovershelde JL. Do guideline-based indications result in an outcome penalty for patients with severe aortic regurgitation? *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:2126-38.
136. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, Enriquez-Sarano M, Pislaru SV, Schaff HV, Pellikka PA. Outcomes in chronic hemodynamically significant aortic regurgitation and limitations of current guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1741-52.
137. Bonow RO. Chronic mitral regurgitation and aortic regurgitation: have indications for surgery changed? *J Am Coll Cardiol* 2013;61:693-701.
138. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, Schofer N, Fiorina C, Munoz-Garcia AJ, Yzeiraj E, Amat-Santos IJ, Tchetché D, Jung C, Fujita B, Mangieri A, Deutsch MA, Ubben T, Deuschl F, Kuwata S, De Biase C, Williams T, Dhoble A, Kim WK, Ferrari E, Barbanti M, Vollema EM, Miceli A, Giannini C, Attizzani GF, Kong WKF, Gutierrez-Ibanes E, Jimenez Diaz VA, Wijeyesundera HC, Kaneko H, Chakravarty T, Makar M, Sievert H, Hengstenberg C, Prendergast BD, Vincent F, Abdel-Wahab M, Nombela-Franco L, Silaschi M, Tarantini G, Butter C, Ensminger SM, Hildick-Smith D, Petronio AS, Yin WH, De Marco F, Testa L, Van Mieghem NM, Whisenant BK, Kuck KH, Colombo A, Kar S, Moris C, Delgado V,

- Maisano F, Nietlispach F, Mack MJ, Schofer J, Schaefer U, Bax JJ, Frerker C, Latib A, Makkar RR. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Pure Native Aortic Valve Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2752-63.
139. Roy DA, Schaefer U, Guetta V, Hildick-Smith D, Mollmann H, Dumonteil N, Modine T, Bosmans J, Petronio AS, Moat N, Linke A, Moris C, Champagnac D, Parma R, Ochala A, Medvedofsky D, Patterson T, Woitek F, Jahangiri M, Laborde JC, Brecker SJ. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1577-84.
140. Brook RH, Lohr KN. Efficacy, effectiveness, variations, and quality. Boundary-crossing research. *Med Care* 1985;23:710-22.
141. Schwartz JS, Ball JR, Moser RH. Safety, efficacy, and effectiveness of clinical practices: a new initiative. *Ann Intern Med* 1982;96:246-7.
142. Guyatt G, Drummond M, Feeny D, Tugwell P, Stoddart G, Haynes RB, Bennett K, Labelle R. Guidelines for the clinical and economic evaluation of health care technologies. *Soc Sci Med* 1986;22:393-408.
143. Lijmer JG, Leeflang M, Bossuyt PM. Proposals for a phased evaluation of medical tests. *Med Decis Making* 2009;29:E13-21.
144. Pearl WS. A hierarchical outcomes approach to test assessment. *Ann Emerg Med* 1999;33:77-84.
145. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;11:88-94.
146. Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M. A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies. *CMAJ* 1986;134:587-94.
147. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-93.
148. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
149. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002;324:539-41.
150. Walter FM, Thompson MJ, Wellwood I, Abel GA, Hamilton W, Johnson M, Lyratzopoulos G, Messenger MP, Neal RD, Rubin G, Singh H, Spencer A, Sutton S, Vedsted P, Emery JD. Evaluating diagnostic strategies for early detection of cancer: the CanTest framework. *BMC Cancer* 2019;19:586.

151. Freedman LS. Evaluating and comparing imaging techniques: a review and classification of study designs. *Br J Radiol* 1987;60:1071-81.
152. Thornbury JR. Eugene W. Caldwell Lecture. Clinical efficacy of diagnostic imaging: love it or leave it. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:1-8.
153. Gelfand EV, Hughes S, Hauser TH, Yeon SB, Goepfert L, Kissinger KV, Rofsky NM, Manning WJ. Severity of mitral and aortic regurgitation as assessed by cardiovascular magnetic resonance: optimizing correlation with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:503-7.
154. Polte CL, Gao SA, Johnsson AA, Lagerstrand KM, Bech-Hanssen O. Characterization of chronic aortic and mitral regurgitation undergoing valve surgery using cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2017;119:2061-8.
155. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
156. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989;5:303-11; discussion 12-3.
157. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
158. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960;XX.
159. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979;86:420-8.
160. Grambsch P TT. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994;81:515-26.
161. Andersen PG, R. Cox's regression model for counting processes, a large sample study. *Annals of Statistics*. *Annals of Statistics* 1982;10:1100-20.
162. Cox DR. Regression models and life tables *J Roy Statist Soc* 1972;34:187-220.
163. Harrell FE. Regression modeling strategies: With applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis: Springer International Publishing; 2015.

164. Kang L, Chen W, Petrick NA, Gallas BD. Comparing two correlated C indices with right-censored survival outcome: a one-shot nonparametric approach. *Stat Med* 2015;34:685-703.
165. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21.
166. Kaplan ELM, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assn* 1958;53:457-81.
167. Instituto Nacional de Estadística. Life tables: national results. Mortality tables for Spain by year, sex, age and functions.;[https://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177004&menu=resultados&idp=1254735573002](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177004&menu=resultados&idp=1254735573002).
168. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychological Reports* 1966;19:3-11.
169. Harrell FE, Jr., Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA* 1982;247:2543-6.
170. Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med* 2004;23:2109-23.
171. Uno H, Tian L, Cai T, Kohane IS, Wei LJ. A unified inference procedure for a class of measures to assess improvement in risk prediction systems with survival data. *Stat Med* 2013;32:2430-42.
172. Neisius U, Tsao CW, Hauser TH, Patel AD, Pierce P, Ben-Assa E, Nezafat R, Manning WJ. Aortic regurgitation assessment by cardiovascular magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography: intermodality disagreement impacting on prediction of post-surgical left ventricular remodeling. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020;36:91-100.
173. Kutty S, Whitehead KK, Natarajan S, Harris MA, Wernovsky G, Fogel MA. Qualitative echocardiographic assessment of aortic valve regurgitation with quantitative cardiac magnetic resonance: a comparative study. *Pediatr Cardiol* 2009;30:971-7.
174. Gao SA, Polte CL, Lagerstrand KM, Johnsson AA, Bech-Hanssen O. Evaluation of the integrative algorithm for grading chronic aortic and mitral regurgitation severity using the current American Society of Echocardiography recommendations: to discriminate severe from moderate regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:1002-12 e2.

175. Dahiya A, Bolen M, Grimm RA, Rodriguez LL, Thomas JD, Marwick TH, Investigators ARC. Development of a consensus document to improve multireader concordance and accuracy of aortic regurgitation severity grading by echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2012;110:709-14.
176. Uretsky S, Supariwala A, Nidadovolu P, Khokhar SS, Comeau C, Shubayev O, Campanile F, Wolff SD. Quantification of left ventricular remodeling in response to isolated aortic or mitral regurgitation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:32.
177. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000;21:1387-96.
178. van der Heide JA, Kleijn SA, Aly MF, Slikkerveer J, Kamp O. Three-dimensional echocardiography for left ventricular quantification: fundamental validation and clinical applications. *Neth Heart J* 2011;19:423-31.
179. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA, American Society of E, European Association of E. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:1-46.
180. Ewe SH, Delgado V, van der Geest R, Westenberg JJ, Haecck ML, Witkowski TG, Auger D, Marsan NA, Holman ER, de Roos A, Schaliij MJ, Bax JJ, Sieders A, Siebelink HM. Accuracy of three-dimensional versus two-dimensional echocardiography for quantification of aortic regurgitation and validation by three-dimensional three-directional velocity-encoded magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2013;112:560-6.
181. O'Gara PT, Sun YP. Timing of valve interventions in patients with chronic aortic regurgitation: Are we waiting too long? *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1753-5.
182. Lee JKT, Franzone A, Lanz J, Siontis GCM, Stortecky S, Grani C, Roost E, Windecker S, Pilgrim T. Early detection of subclinical myocardial damage in chronic aortic regurgitation and strategies for timely treatment of asymptomatic patients. *Circulation* 2018;137:184-96.