



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## **Cuantificación del calcio valvular aórtico. Diseño y validación de la estimación por un nuevo método ecocardiográfico utilizando como patrón la tomografía computada**

Maria L. Panelo

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

# CUANTIFICACIÓN DEL CALCIO VALVULAR AÓRTICO

---

DISEÑO Y VALIDACIÓN DE LA ESTIMACIÓN POR UN  
NUEVO MÉTODO ECOCARDIOGRÁFICO UTILIZANDO  
COMO PATRÓN LA TOMOGRAFÍA COMPUTADA



**DOCTORAND:** Maria L. Panelo. Servei de Cardiologia. Hospital Universitari Son Espases. Institut d'Investigacion Sanitària de Palma. IdISPa. Universitat de les Illes Balears. Institut de Ciències de la Salut. IUNICS

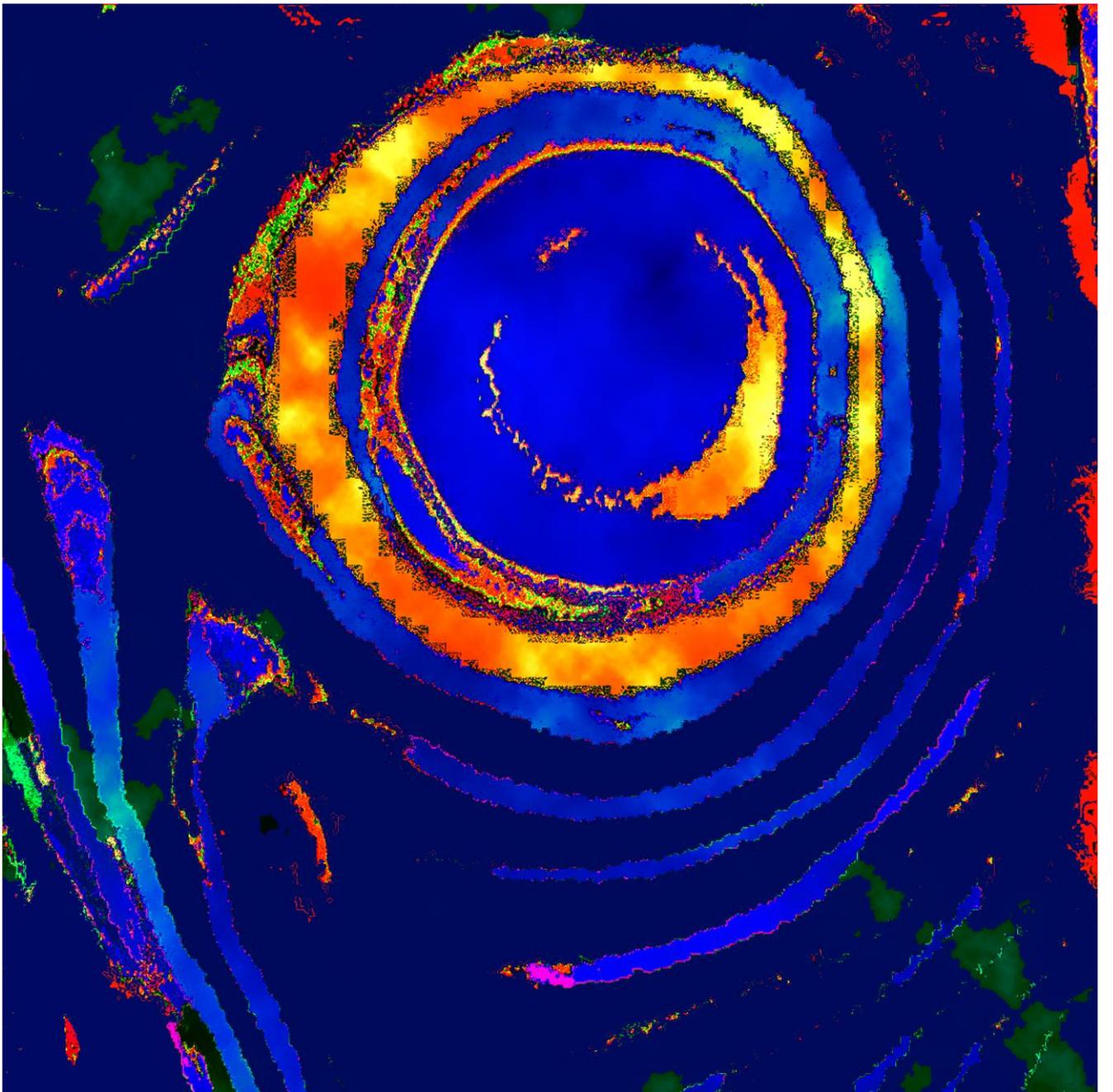
**DIRECTOR DE TESI:** Josep Lluís Mont Girbau. Servei de Cardiologia. Hospital Clinic. Universitat de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. IDIBAPS

LÍNIA DE RECERCA: BIOPATOLOGIA I BIOENGYNERIA RESPIRATÒRIA,  
CARDIOVASCULAR I RENAL

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA. UNIVERSITAT DE BARCELONA

Barcelona, setembre 2015

*M. Panelo. Cuantificación del calcio valvular aórtico* **1**



“Hope and Courage”. Fusion of art and medicine. Autor: Dr. Christian Lauer

## Agradecimientos:

Primero y principal, a los pacientes. A los pacientes que participaron en esta tesis, a los pacientes que he atendido, que atiendo y atenderé como médica.

Al Dr. Lluís Mont por su confianza y apoyo, al Dr. Carlos Fernández Palomeque por su dedicación, su constancia y por creer en mí.

A la Dra. Mercedes Rodríguez y el equipo de radiología por su trabajo, a José Gutiérrez por su ayuda con la programación y cita de los pacientes, a Neus Portella por su apoyo en las gestiones académicas.

A mi amigo el Dr. Christian Lauer por cederme una de sus obras de arte, en este caso creada a partir de una cardio-TC, para embellecer mi escrito.

A mis amigos Franziska, Hanna, Markus, Emiliano, Seba, Luisa, Lourdes, Neus, Marcus, Omar, Iacopo, Nick y Jordi por ser mi familia.

A mis abuelos Francisco y María que me cuidan desde el cielo.

## RESUMEN

---

**Antecedentes:** La enfermedad valvular aórtica calcificada (EVAC) es la patología valvular más prevalente en occidente, constituyendo un problema de salud pública. La presencia y cuantificación del calcio valvular tiene importantes implicaciones diagnósticas y pronósticas con creciente evidencia. A pesar de que la ecocardiografía es la técnica de diagnóstico por imagen de elección en la aproximación al problema, actualmente no hay un método por ultrasonido validado para cuantificar el calcio y los métodos cualitativos son imprecisos en esta difundida técnica.

**Hipótesis:** La estimación del calcio valvular aórtico derivada del análisis del backscattering de la señal ecocardiográfica es un método fiable y reproducible para cuantificar la calcificación valvular aórtica

**Objetivos:** Obtener un nuevo método eficaz y válido de estimación del grado de calcificación de la válvula aórtica por ecocardiografía tomando como patrón de referencia el score cálcico por tomografía computada (TC).

**Metodología:** Estudiamos 107 pacientes de 53 a 85 años de edad (28 mujeres, media 73 años) con ecocardiografía transtorácica (ETT) y TC realizadas durante el mismo año. Analizamos la validez y reproducibilidad de la estimación visual ecocardiográfica y por otro lado, analizamos distintos componentes del backscattering integrado de la válvula aórtica, hasta desarrollar el método más robusto. Así, utilizando el backscattering resultante del área calcificada calibrado con el backscattering de la sangre en la aurícula izquierda como referencia del negro y considerando la superficie de la zona más ecogénica de la válvula aórtica, expresada en mm<sup>2</sup>; obtuvimos una expresión de carga de calcio valvular aórtico por ecocardiografía que denominamos índice corregido de calcio.

**Resultados:** El rango del score de calcio por TC fue de 0 a 4837 Unidades Agatston (UA), la mediana fue de 162 UA. La correlación entre el score de Agatston y el índice corregido de calcio fue buena; con una  $r = 0,6094$  ( $p < 0,0001$ , IC 95% 0,474 y 0,716) y una correcta discriminación del grado de calcificación en el análisis de varianza.

El método desarrollado mostró un alto grado de consistencia entre las medidas de los diferentes observadores; con una CCI= 0,763 ( $p < 0,01$ , IC 95% 0,60 a 0,86) y una buena variabilidad intraobservador; CCI=0,668 ( $p < 0,01$ , IC 95% 0,508 a 0,775).

Se obtuvo un nuevo método válido y fiable para la cuantificación del calcio valvular aórtico, corroborado frente al patrón oro, con las ventajas de coste, disponibilidad y no exposición a radiación ionizante que presenta la ecocardiografía convencional.

## DESCRIPTORES DeSC

Calcinosis, Válvula Aórtica, Técnicas de Diagnóstico Cardiovascular, Ecocardiografía, Tomografía Computarizada Multidetector

## ABSTRACT

---

**Background:** Calcific aortic valve disease is the most prevalent valvular disease. The aortic valve calcium load by computer tomography (CT) has important diagnostic and prognostic implications, with growing evidence. Although echocardiography (TTE) is the imaging technique preferred in the aortic valve diseases, currently there is not a validated method for measuring calcium by TTE and existing qualitative methods are imprecise.

**Hypothesis:** The estimation of aortic valve calcium, derived from the backscattering analysis of echocardiographic signal, is a reliable and reproducible method to quantify aortic valve calcification

**Purpose:** We aim obtain a new valid and accessible method for the assessment of aortic valve calcification by echocardiography taking as reference calcium scored by computed tomography (CT).

**Methods:** We studied 107 patients from 53 to 85 years (28 women, mean 73 years) with transthoracic echocardiography (TTE) and CT scans performed during the same year. We studied reproducibility and validity from visual calcium estimation by echo and, in other hand; we analyzed different aortic valve integrated backscattering elements in order to develop the best method. Thereby; we concluded in using the calcified area backscattering calibrated with left atrium blood pool's backscattering as black reference, and considering the surface of the most echogenic AV zone expressed in mm<sup>2</sup>, getting a quantitative expression of the burden of aortic valve calcium echocardiography which we named corrected calcium index.

**Results:** The range of CT calcium score was 0-4837 Agatston units (AU), the median was 162 AU. The correlation between Agatston score and the corrected calcium index was good;  $r: 0.6094$  ( $p < 0.0001$ , 95% CI 0.474 and 0.716) and it correctly discriminated calcification degrees.

The developed method showed a high consistency between observers; ICC = 0.763 ( $p < 0.01$ , 95% 0.60 to 0.86) also a good intraobserver variability; ICC = 0.668 ( $p < 0.01$ , 95% CI 0.508 to 0.775).

A new valid and reliable method for the quantification of aortic valve calcium was obtained, against the gold standard, with the advantages of cost, availability and no exposure to ionizing radiation having by conventional echocardiography.

### DESCRIPTORS MeSH

Calcinosis, Aortic Valve, Calcification of, Diagnostic Techniques, Cardiovascular, Echocardiography, Multidetector Computed Tomography

## ÍNDICE

---

ABREVIACIONES Y SÍMBOLOS.....	8
<b>1. Introducción:</b>	
1.1. La valvulopatía más frecuente es más que una enfermedad degenerativa.....	9
1.2. Carga de calcio valvular aórtico por imágenes.....	11
1.3. Del sonido al backscattering.....	14
<b>2. Hipótesis y objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Métodos:</b>	
3.1. Diseño.....	25
3.2. Tomografía computada.....	29
3.3. Ecocardiografía.....	31
<b>4. Resultados:</b>	
4.1. Muestra.....	37
4.2. Análisis de la estimación visual:	
4.2.1. Rosenheck: Calcificación ausente a severa.....	38
4.2.2. Puntuación visual del 1 al 5: Fibrosis como estadio previo a la calcificación.....	41
4.3. Análisis de la precisión y fiabilidad del método derivado del backscattering:	
4.3.1 Resumen de los pasos intermedios en la construcción del razonamiento.....	44
4.3.2 Definición de los índices utilizados hacia el análisis final .....	46
4.3.3 Análisis estadístico del nuevo método de cuantificación del calcio valvular aórtico por ecocardiografía:	
4.3.3.1. Validez del nuevo método.....	48
4.3.3.2. Análisis de la sensibilidad y la especificidad del nuevo método: Curvas COR...50	
4.3.3.3 Reproducibilidad del nuevo método.....	52
<b>5. Discusión.....</b>	<b>55</b>
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>72</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>74</b>

## ANEXOS

Aprobación del comité de ética de las Islas Baleares  
Aprobación del comité de ética de la comisión de investigación HUSE  
Consentimiento informado  
**CURRICULUM VITAE**

## LISTA DE ILUSTRACIONES:

Figura 1: Biología de la calcificación valvular aórtica  
Figura 2: Ilustración esquemática de ondas longitudinal y transversal  
Figura 3: Modo M a través de la válvula aórtica  
Figura 4: Modo B de la válvula aórtica.  
Figura 5: Efecto del tamaño y la dirección de la superficie reflectante.  
Figura 6: Análisis del Backscattering Integrado sobre eje corto a nivel de válvula aórtica

Figura 7: TC de paciente de figura 6  
 Figura 8: Diagrama de flujo del método  
 Figura 9: Estimación del tamaño del paciente por TC  
 Figura 10: Ejemplo de un análisis de backscattering en un paciente de la muestra  
 Figura 11: Medición del área de calcio en un paciente de la muestra  
 Figura 12: Box Plot de distribución de edades y sexos de los pacientes  
 Figura 13: Box Plot-ANOVA Puntuación visual tradicional vs. Agatston VA  
 Figura 14: Box-Plot ANOVA de puntuación visual 1-5 vs. Agatston VA  
 Figura 15: Variables del backscattering seleccionadas para la construcción de los índices explorados  
 Figura 16: Explicación del significado de la calibración en el backscattering  
 Figura 17: Diagrama de dispersión de la correlación del Índice Área corregido vs. Agatston VA  
 Figura 18: Box-Plot ANOVA de Cuartiles de Índice de Área corregido vs. Agatston VA  
 Figura 19: Curva ROC del Índice Área corregido para el umbral de supervivencia publicado por Clavel en el hombre.  
 Figura 20: Curva ROC del Índice Área corregido para el umbral de supervivencia publicado por Clavel en la mujer  
 Figura 21: Gráfico de puntos múltiples de concordancia interobservador  
 Figura 22: Diagrama de dispersión de la recta de regresión entre los valores de los observadores  
 Figura 23: Gráfico de puntos múltiples de concordancia intraobservador  
 Figura 24: Diagrama de dispersión de la recta de regresión entre los valores para un mismo observador  
 Figura 25: Esquema de potenciales mecanismos de la EVAC que conducen desde la esclerosis valvular aórtica al depósito de calcio valvular y la estenosis clínica.  
 Figura 26: Imprecisión de la puntuación visual (se adjunta video)  
 Figura 27: Resultados del backscattering a diferente carga de calcio valvular aórtico por TC  
 Figura 28: Resultados de backscattering según la ganancia (se adjunta video)  
 Figura 29: Resultados de backscattering en un paciente con mala ventana que dificulta el análisis de la estimación visual (se adjunta video)

#### LISTA DE TABLAS:

Tabla 1: Ejemplos de valoraciones del calcio valvular aórtico por ecocardiografía publicadas  
 Tabla 2: Velocidad de propagación del sonido en diferentes materiales  
 Tabla 3: Análisis de varianza para la puntuación tradicional  
 Tabla 4: Concordancia de interevaluadores para la puntuación visual tradicional  
 Tabla 5: Variabilidad intraevaluador para la puntuación visual tradicional  
 Tabla 6: Análisis de varianza para la puntuación visual 1-5  
 Tabla 7: Concordancia de interevaluadores (Kappa) para la puntuación visual 1-5  
 Tabla 8: Concordancia de intraevaluador (Kappa) para la puntuación visual 1-4  
 Tabla 9: Resultados de correlación del índice corregido frente al patrón de referencia  
 Tabla 10: ANOVA índice corregido vs TC.  
 Tabla 11: Coeficiente de Correlación intraclase interobservadores para el índice corregido

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS:

EVAC: Enfermedad Valvular Aórtica Calcificada  
ETT: Ecocardiografía transtorácica  
Hz: Hertz  
TC: Tomografía computada  
UH: Unidades Hounsfield  
UA: Unidades Agatston  
FA: Fibrilación auricular  
IB: Backscatter integrado  
dB: Decibelios  
ROI: Área de interés  
VA: Válvula aórtica  
CVA: Calcificación valvular aórtica  
CAM: Calcificación del anillo mitral  
ISC: Índice de score de calcificación  
AVA: área valvular aórtica  
FE: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
DLP: Dose Length Product  
mSv: mili Sievert  
CCI: Coeficiente de correlación intraclase  
TAVI: Implante de la válvula aórtica transcatóter  
LF/LG: Bajo flujo / Bajo gradiente

## 1-INTRODUCCIÓN

---

### 1.1. La valvulopatía más frecuente es más que una enfermedad degenerativa

La prevalencia creciente de la enfermedad valvular aórtica calcificada (EVAC) se ha convertido en un problema de salud pública <sup>(1, 2)</sup> no sólo por constituir un marcador relevante de riesgo cardiovascular <sup>(3)</sup> sino por la evolución hasta estadios de estenosis aórtica severa (\*) y que supone que en la actualidad la intervención de reemplazo valvular aórtico sea la cirugía cardíaca mayor más frecuente en países industrializados. <sup>(4)</sup>

La prevalencia de la EVAC es del 0,2% entre los 50 a 59 años, 1,3% de 60 a 69 años, 3,9% de 70 a 79 años y el 9,8% en 80 a 89 años, con una tasa de incidencia del 4,9 ‰ / año. <sup>(5)</sup>

El estado actual del conocimiento sobre los mecanismos de cristalización y de la calcificación ectópica demuestra que la EVAC no se trata únicamente de un proceso de mineralización pasiva atribuible a factores de asociación obvia (estrés mecánico, degeneración, edad) sino que se trata de un complejo fenómeno regulado biológicamente que semeja la osteogénesis, en el que están implicados multitud de factores y a múltiples niveles de la homeostasis. <sup>(6,7)</sup> Incluso, en nuestra pequeña experiencia, factores de la dieta estarían involucrados en el proceso, con una probable beneficio de la dieta mediterránea por el aporte de fitatos. <sup>(8)</sup>

(\*) Si bien severa/o según la Real Academia Española se define como 1. adj. Riguroso, áspero, duro en el trato o castigo. 2. adj. Exacto y rígido en la observancia de una ley, precepto o regla. 3. adj. Dicho de una estación del año: Que tiene temperaturas extremas; nosotros lo utilizaremos como sinónimo de grave, por el uso extensivo del inglés en medicina: Severe: something bad or undesirable, very great; intense. (Oxford Dictionary)

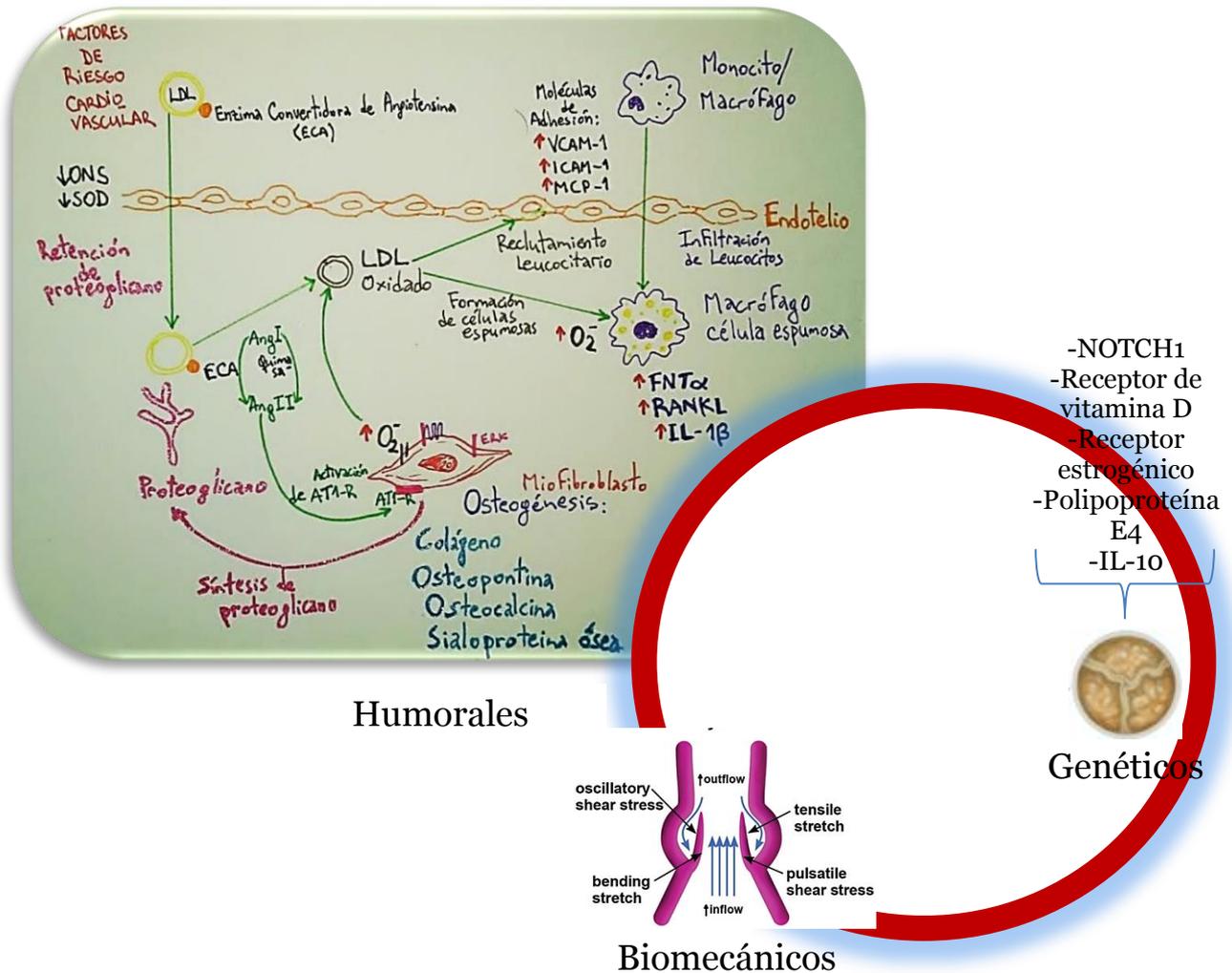


Ilustración 1: La Enfermedad valvular aórtica como un proceso en el que intervienen diversos factores interrelacionados: biomecánicos, humorales y genéticos. Biomecánicos: Diferentes fuerzas hemodinámicas actúan sobre la raíz aórtica en sístole y en diástole y estas se alteran favoreciendo la calcificación con situaciones como la aorta bicúspide. Humorales: Factores de riesgo cardiovascular contribuyen potencialmente a través de retención de lipoproteínas y cascadas de señalización, estrés oxidativo, activación del sistema renina angiotensina en la patogénesis de la EVAC. Genéticos: Existe un fenotipo de válvula aórtica calcificada y podría haber genes favorecedores. ONS: Óxido Nítrico Sintetasa, SOD: Superóxido dismutasa. Adaptado de Thanassoulis et al, Kutikhin et al (9,10) y Rajamannan et al (11)

Una vez que el depósito de calcio valvular muy leve inicial se establece, comienza la auto-perpetuación del ciclo de calcificación, figura central en la progresión de la enfermedad y propagación de la fase de la estenosis aórtica. Cambios en la expresión génica en las células valvulares intersticiales inducen la diferenciación osteogénica de

estas y el depósito de calcio aórtico, mientras que la resorción ósea provee de calcio y fosfato para ello. <sup>(12)</sup>

La presencia y cuantificación del calcio valvular aórtico incluso en sus estadios precoces debería considerarse como relevante en la práctica clínica tanto por la posible evolución futura e estenosis grave, como por la estratificación de riesgo cardiovascular. <sup>(13,14)</sup>

Se define esclerosis valvular aórtica como engrosamiento y calcificación de los velos aórticos sin originar gradientes de estenosis aórtica <sup>(15)</sup>, es por lo tanto una definición basada en los hallazgos ecocardiográficos <sup>(16,17)</sup> y es el estadio inicial de la EVAC.

## **1.2. Carga de calcio valvular aórtico por imágenes**

En la actualidad la técnica de diagnóstico por imagen que permite estimar con mayor seguridad la carga de calcio valvular aórtico es la tomografía computarizada (TC), a través de cálculos derivados de las unidades Hounsfield (UH) dentro de un área de interés. Se asigna un score del 1 al 4 de acuerdo a las UH de la siguiente manera: 1 = 130 to 199, 2 = 200 to 299, 3 = 300 to 399 and 4  $\geq$  400 UH, este punto se multiplica por el área calcificada en mm<sup>2</sup> que se mide automáticamente, obteniéndose así las unidades Agatston <sup>(18)</sup>. Este score inicialmente postulado para las coronarias, se ha extendido a la válvulas también, donde se utiliza la cuantificación estándar de calcificación (unidades Agatston) como otros cálculos de calcificación (calcio total, volumen de calcio). <sup>(19)</sup>

La técnica ha mostrado una fuerte correlación lineal con la carga de calcio valvular aórtico en especímenes patológicos, incluso sometidos a digestión tisular para cuantificar el calcio con exactitud <sup>(20)</sup> Actualmente la TC se considera el patrón oro de

la medida de calcio cardiovascular con una baja variabilidad entre estudios y observadores e intraobservador. <sup>(19)</sup>

Sin embargo no se dispone de una valoración precisa mediante una técnica más accesible, barata y que no suponga emisión de radiaciones ionizantes como la ecocardiografía; que permita una estimación fiable del calcio valvular aórtico o de otro tipo. Hasta ahora la estimación ecocardiográfica más utilizada en los estudios clínicos publicados es la puntuación cualitativa de Rosenhek et al (puntuación 1 no calcio, puntuación 4 máxima calcificación valvular) descrita en el año 2000 con el fin de obtener parámetros pronósticos en la estenosis aórtica; <sup>(21)</sup> nosotros la exploramos en 81 pacientes observando que adolece de una escasa correlación con la cuantificación mediante TC, y elevada variabilidad intra e interobservador. <sup>(22)</sup>

Podría decirse que esta es también es la puntuación más difundida en la práctica clínica, ya que a diario en los gabinetes de ecocardiografía se informa subjetivamente sobre la ausencia o presencia de calcio en la válvula aórtica, y en este caso se cuantifica como ligera, moderada o severa, haciendo un paralelismo automático con el grado de las valvulopatías, la función sistólica ventricular o diversas situaciones clínicas.

Se han publicado otras sistemáticas de valoración del calcio valvular aórtico, pero hasta el momento no han adquirido relevancia, tampoco han sido validadas y parece cuestionable una comparación con un patrón de valoración también subjetivo.

A modo de resumen, presentamos la siguiente tabla con algunos ejemplos;

1º Autor y año de publicac.	Método	Validación	Utilización	Comentario
Rosenhek 2000 <sup>(21)</sup>	Cualitativo: Puntuación 1-4 por visualización tiempo real	Ninguna	-Indicación de cirugía precoz, progresión de enfermedad y pronóstico <sup>(21)</sup> -Estratificación de riesgo <sup>(23)</sup>	-Ampliamente citado en la literatura  -Método subjetivo
Corciu 2010 <sup>(24)</sup>	Cualitativo: Puntuación por visualización de tres planos ETT (*) con escala de 0=normal a 10=difusa CVA, CAM y raíz aórtica incluídas.  Algoritmo índice de score de calcificación	Ninguna	-Correlación entre el ISC e índice de masa del VI por ETT con el score de riesgo de Framingham y la enfermedad arterial coronaria por angiografía.	- Complejo, en total son quince posibles casilleros en el algoritmo  -Citado en más de 30 trabajos  -Subjetivo
Kaplan 2007 <sup>(25)</sup>	Cualitativo: Visualmente calcificación ligera, moderada CVA y CAM	Asociación CVA y CAM por Eco con el calcio coronario por TC	-Pronóstico	-Subjetiva, más sencilla  -Simplificación del ISC; subjetivo
Yousry 2012 <sup>(26)</sup>	Cualitativo + semicuantitativo: Visualización + escala de grises	-Análisis de correlación -Piezas quirúrgicas; valoración subjetiva del cirujano (inspección y palpación)	-Diagnóstico por imágenes <sup>(26,27)</sup>	-Más objetivo que los conocidos  -Validación subjetiva
Lacalzada 2012 <sup>(28)</sup>	Cualitativo. Calcificación raíz aórtica + CVA + CAM Puntuación visual de la calcificación en cada parte de cada estructura (velos aórticos por separado, velos mitrales por separado, anillo mitral, estructura subvalvular mitral, raíz aórtica) la suma da un score de 0 a 13 puntos	-Estudio de cohortes prospectivo  -Comparación del score con el grado de calcificación arterias coronarias por TC	-Pronóstico: predictor de eventos coronarios isquémicos	-Complejo  -No deja de ser cualitativo y subjetivo  -Se basa en el ISC que es subjetivo

Tabla 1: Ejemplos de valoración del calcio valvular aórtico por ecocardiografía publicadas. (\*) paraesternales eje corto a nivel de válvula aórtica, eje largo de válvula aórtica y apical cuatro cámaras. Abreviaturas; ETT: Ecocardiografía transtorácica. CVA: Calcificación Valvular Aórtica. CAM: Calcificación del anillo mitral. ISC: índice de score de calcificación. TC: Tomografía computada

Parece claro, a nuestro juicio, que existe la necesidad de disponer de un método cuantitativo y fiable de medida de la calcificación valvular aórtica con una técnica más accesible y sin riesgo que supone la irradiación. <sup>(29)</sup>

Nuestra intención es desarrollar un sistema de medida mediante ecocardiografía que permita establecer de manera válida el grado de calcificación de la válvula aórtica.

Pensamos que el análisis de la escala de grises mediante el nivel de dB del backscattering es la forma más lógica de abordar este problema y es lo que planteamos en esta tesis.

### 1.3. Del sonido al backscattering

El ultrasonido se utiliza en ecografía convencional para construir la imagen. Este consiste en ondas de sonido con frecuencias por encima del umbral de audición del oído humano, mientras que la frecuencia de la onda audible se encuentra entre 15000 a 20000 Hz, la de las ondas del ultrasonido, utilizadas en el diagnóstico por imagen, se encuentran en el rango de 1 a 12 MHz (Megahercios)

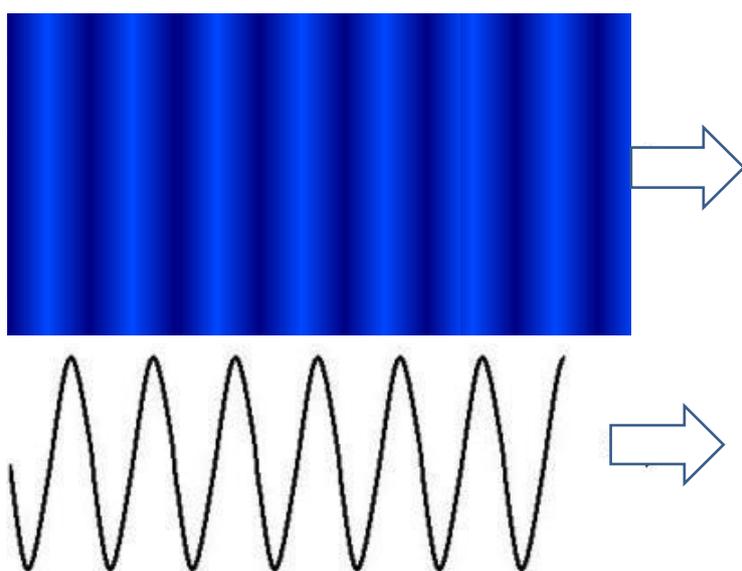


Figura 2: Ilustración esquemática de una onda longitudinal de compresión (arriba) y onda transversal (abajo). La figura inferior también puede representar a la amplitud de la presión de la onda sonora. (Adaptado de Støylen <sup>(30)</sup>)

El ultrasonido comparte los mismos principios físicos que el sonido audible; es una onda longitudinal a la dirección en la que se propaga, y avanza a través de zonas de compresión y descompresión del medio de transmisión (por ejemplo, aire o agua), a una velocidad constante ( $c$ ).

La frecuencia de la onda de ultrasonido ( $f$ ) es inversamente proporcional a su longitud de onda ( $\lambda$ ) y directamente proporcional a la velocidad.

La velocidad del sonido de un material es constante (a una temperatura dada) pero varía en diferentes materiales, como se muestra a continuación:

Material	Velocidad (m/s)
Aire	330
Agua	1497
Grasa	1440
Tejido blando promedio	1540
Sangre	1570
Músculo	1500 - 1630
Hueso	2700 - 4100
Metal	3000 - 6000

Tabla 2: Velocidad de propagación del sonido en diferentes materiales

Entonces, el sonido no se propaga fácilmente en un medio gaseoso por ello no es útil el ultrasonido en estructuras como el pulmón, pero sí brinda mucha información del músculo cardíaco.

Para la ecocardiografía, como la ecografía, el ultrasonido es generado por cristales piezoeléctricos que vibran cuando se comprimen y descomprimen por una corriente alterna aplicada a través del cristal, los mismos cristales actúan como receptores de ultrasonido reflejado. Las vibraciones generan un pulso de ultrasonido, la onda de este pulso de ultrasonido alcanza el objeto y regresa, como el “eco”, con esta reflexión se construye la imagen.

### ¿Cuál es la información que brinda el ultrasonido?

Los datos de ultrasonidos se pueden mostrar en los diferentes niveles de complejidad, el pulso de ultrasonido tiene una cierta amplitud y esta se corresponde más o menos a un número por pulso. Este es el único de los datos que se utiliza en imágenes en escala de grises, donde se muestra la amplitud como el brillo del punto que corresponde a la dispersión (“**scattering**”) como en modo B (brillo, “brightness”) y en modo M (movimiento “motion”).

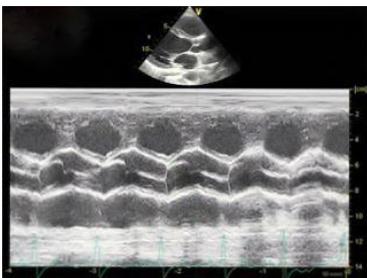


Figura 3: Modo M a través de la válvula aórtica

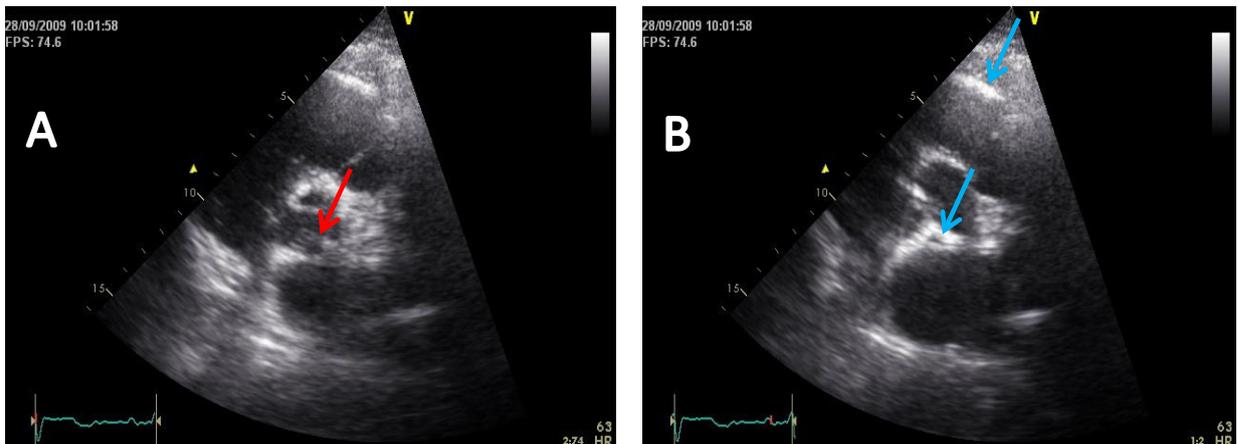


Figura 4: Modo B. Paciente que corresponde al primer grupo de la presente tesis (ver más adelante) El efecto de la dirección de la superficie reflectante en una imagen eje corto a nivel de la válvula aórtica. A-Protosístole B-Mismo estudio en telediástole. El eco resultante de la interfaz de velo valvular aórtico-sangre (flechas) es mucho más fuerte en las regiones en las que las superficies son perpendiculares a los rayos de ultrasonido (flechas azules), en comparación con la región donde la superficie es oblicua a los haces de ultrasonidos (flecha roja).

Además de una amplitud, el pulso de ultrasonido reflejado tiene una frecuencia, el cambio en la frecuencia emitida por el transductor con respecto a la recibida desde una columna de partículas en movimiento (por ejemplo sangre o tejido cardíaco) permite

conocer la velocidad con que se mueven esas partículas, por efecto Doppler. La diferencia entre la frecuencia emitida y la reflejada se llama frecuencia Doppler y es proporcional a la velocidad, de flujo sanguíneo, por ejemplo.

Esta es la información que utilizamos del ultrasonido en la ecocardiografía “convencional” que practicamos a diario en los laboratorios de ecocardiografía, describimos la morfología y la apertura de la válvula aórtica a partir del modo B, tomamos medidas del modo M y utilizamos el Doppler para valorar correctamente la función valvular, entre otras cosas.

### *Imágenes por ultrasonido: Reflexión y dispersión*

Cuando el ultrasonido alcanza el límite de separación entre dos zonas de diferente impedancia acústica, se produce la reflexión y este es el modo en que la imagen se crea en la ecografía convencional; vemos los bordes de un velo valvular aórtico porque este tiene diferente impedancia acústica que la sangre, por ejemplo.

La reflexión desde un límite entre dos estructuras es parcial, porque ocurre una “dispersión”, este pulso emitido, se transmite parcialmente de regreso a la sonda.

La relación de la amplitud (energía) del pulso reflejado y el incidente se denomina coeficiente de reflexión. La relación de la amplitud del impulso incidente y el pulso de transmisión se denomina el coeficiente de transmisión. Ambos dependen de las diferencias en la impedancia acústica de los dos materiales. Más adelante explicaremos la impedancia acústica, por ahora diremos que si las velocidades del sonido en dos materiales son muy diferentes, la reflexión estará cerca del total, y no hay energía que pasará en el material más profundo. Esto ocurre en zonas limítrofes, por ejemplo el tejido blando y el hueso o calcio. Esto significa que el material más profundo puede ser considerado en una sombra.

Las estructuras reflejadas no sólo reflejan directamente el regreso al transmisor, también la dispersión del sonido en más direcciones, por lo tanto, las estructuras reflejadas se denominan usualmente dispersores (scatterers).

Es importante conocer que la cantidad real de energía que se refleja de nuevo en la sonda; es decir, la amplitud de la señal reflejada, es dependiente no sólo del coeficiente de reflexión. La dirección de la señal reflejada es también cuenta.

Por lo tanto:

- Un dispersor irregular reflejará sólo una parte de regreso a la sonda.
- Un dispersor más regular se refleja más si las superficies reflectantes son perpendiculares al haz de ultrasonidos. <sup>(30)</sup>

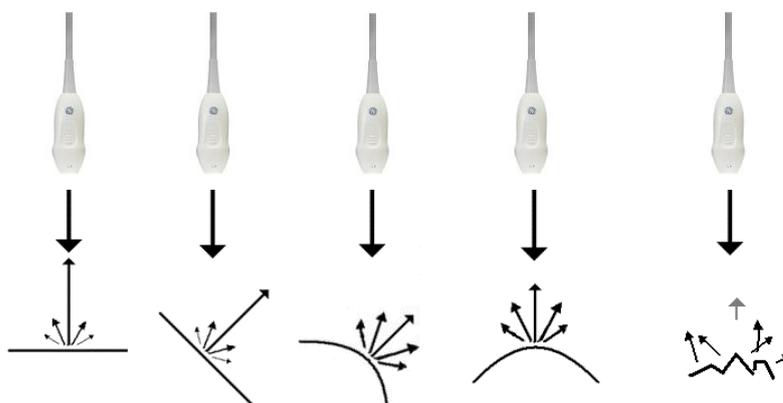


Figura 5: Efecto del tamaño y la dirección de la superficie reflectante. Las dos imágenes de la izquierda muestran una superficie reflectante perfecta. La mayor parte de la energía (pero no todos, ya que el frente de onda no es plano), se reflejan de vuelta al transductor que resulta en una alta amplitud de eco, cuando la superficie es perpendicular al haz de ultrasonido. Por otro lado, si esta superficie es oblicua, casi toda la energía se refleja fuera de la superficie, lo que resulta en una amplitud muy baja de retorno del eco a la sonda. Las siguientes dos imágenes muestran un dispersor con una superficie más curvada, lo que resulta en más energía que se esparce en diferentes direcciones, esto le dará una señal de amplitud inferior de regreso a la sonda, pero puede reflejar más energía hacia la sonda si está inclinada, como por ejemplo, cuando el corazón se contrae, las paredes pueden de cambiar de dirección. Finalmente, a la derecha, una superficie totalmente irregular reflejará el sonido en todas las direcciones, pero muy poca reflexión neta de regreso a la sonda.

La caracterización tisular por ultrasonidos es una técnica diagnóstica basada en la aproximación a la definición de las propiedades estructurales y funcionales del tejido cardiovascular, mediante el principio de que el estado físico del tejido puede expresarse de forma cuantitativa por el análisis de las interacciones entre el ultrasonido y el tejido mismo.

Las ondas ultrasónicas, al incidir en un tejido, se dispersan, sufren “scatter”, en un ángulo de 180° entre el transductor y el tejido reflejándose, lo que se denomina “backscatter”.

El término reflexión dispersa (retordispersión o backscattering) se utiliza sobre la señal de retorno, mientras que la dispersión (scattering) se utiliza sobre la dispersión de la señal reflejada, pero el proceso es el mismo.

El Backscatter Integrado (IB por sus siglas en inglés) es la cuantificación del ultrasonido que se refleja hacia el transductor desde las estructuras miocárdicas. <sup>(31)</sup>

*Principios básicos de física que se aplican en la caracterización tisular:* Esta no es una tesis hecha por físicos ni pretende serlo, sin embargo son pertinentes algunas definiciones que se exponen a continuación. Más adelante iremos exponiendo los matices que la práctica clínica le ha dado a la física teórica.

### *Impedancia acústica*

Es el producto de la densidad y velocidad de propagación del sonido en un medio dado, genéricamente;  $Z = c \times \delta$ . Pero, la impedancia acústica (Z) depende de las interacciones

fisiológicas y dinámicas que en este tejido se producen.

La longitud de onda del ultrasonido es directamente proporcional a su velocidad de propagación e inversamente proporcional a la frecuencia de transmisión utilizada, o sea

$$\lambda = c / f$$

Teóricamente aumentando la frecuencia mejoraría la resolución de la imagen, al disminuir la longitud de onda, pero esto en la práctica no es cierto debido a un fenómeno acústico conocido como atenuación, que consiste en la disminución de la amplitud de las ondas a medida que avanza el ultrasonido en el tejido.

### *Atenuación*

La atenuación es, por tanto, una pérdida de energía por absorción, retrodispersión y/o reflexión del haz de ultrasonidos.

Tiene una relación lineal con la frecuencia y es posible conocer las características físicas de un tejido si modificamos sus condiciones patofisiológicas y analizamos su curva de atenuación/frecuencia.

La atenuación, que se debe principalmente a la absorción, es el factor limitante para la profundidad de penetración del ultrasonido, es decir, la profundidad. La absorción depende de muchos factores entre ellos la densidad del tejido y la frecuencia del haz de ultrasonidos. Cuanto mayor sea la densidad, mayor absorción. Así, la atenuación varía desde menor a mayor; grasa, músculo, tejido fibroso, calcificaciones y hueso. Por otro lado, cuanto mayor sea la frecuencia, más absorción. En el tejido humano, una aproximación general es que la atenuación es 1 dB / cm MHz.

### *Backscatter*

Cuando el ultrasonido alcanza el límite de separación entre dos zonas con diferente

impedancia acústica se produce una reflexión de la onda que se denomina especular y es la que observamos en ecocardiografía convencional, al ser su longitud de onda menor que el límite de separación entre las dos zonas (interfase sangre-tejido).

Sin embargo, cuando la longitud de onda es mayor que la interfase (estructuras extracelulares-estructuras intracelulares), la reflexión ocurre debido al scattering, es multidireccional, y si se analiza la que vuelve hacia el transductor se denomina entonces backscatter o retrodispersión; como explicamos previamente (24)

### *Validación del backscattering en la caracterización tisular, llevando la física a la biología*

En el 2001 Kawasaki et al validaron con la histología de autopsias el IB de las lesiones ateroscleróticas de carótida y femoral in vivo, consiguiendo diferenciar a través del backscattering; calcificación, fibrosis, lípidos, capa fibrosa, inclusive hiperplasia intimal y trombo. Componentes difíciles de diferenciar por técnicas convencionales de ecografía 2D. <sup>(32)</sup>

El estudio, publicado en el JACC, fue realizado en 12 pacientes (68-84 años, 10 hombres), los valores de IB obtenidos in vivo y la autopsia mostraron una significativa correlación ( $r=0.93$ ,  $p=0.01$ ). En correspondencia con los hallazgos de la histología los valores de IB fueron divididos en cinco categorías entre ellas calcificación (28-33 dB) y fibrosis (3-13 dB). <sup>(32)</sup> Véase la figura 6.

El tejido subcutáneo puede favorecer una difracción errática con mayor influencia en la imagen proximal al transductor, sin embargo no se encontraron diferencias significativas en la comparación de las medidas del IB transtorácico versus el adquirido con tórax abierto en perros. <sup>(33)</sup>

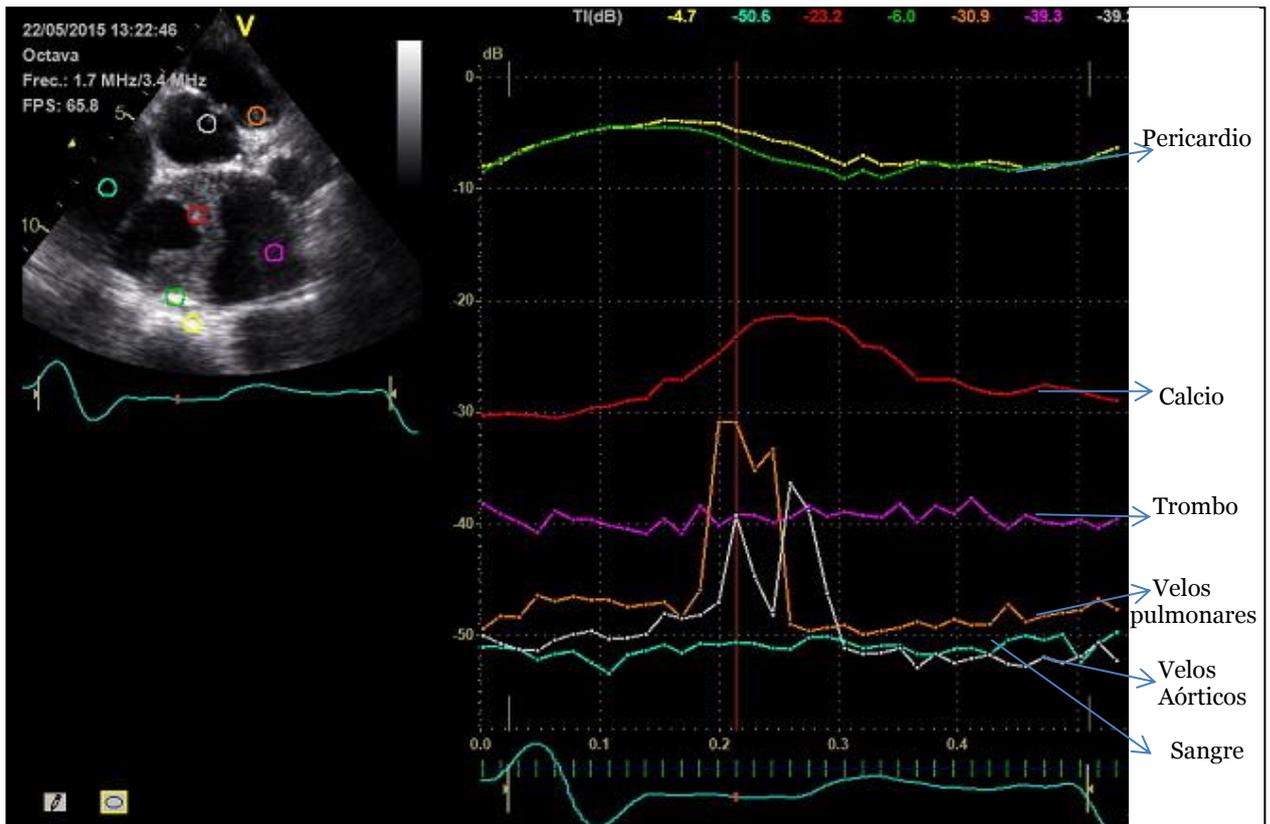


Figura 6: Análisis del Backscattering Integrado sobre eje corto a nivel de válvula aórtica-aurícula izquierda, en eje Y decibelios, eje X tiempo en el ciclo cardíaco. Los valores en dB dados corresponden al tiempo 0,21 segundos del ciclo. El calcio tiene 20-30 dB, mientras la válvula aórtica en torno a 40 dB, como el trombo. La variación en el tiempo corresponde al cierre y apertura de las válvulas. Obsérvese que se trata de una válvula no calcificada según el IB, corroborado en TC (Figura 7). Ejemplo mostrado con una paciente de esta tesis.

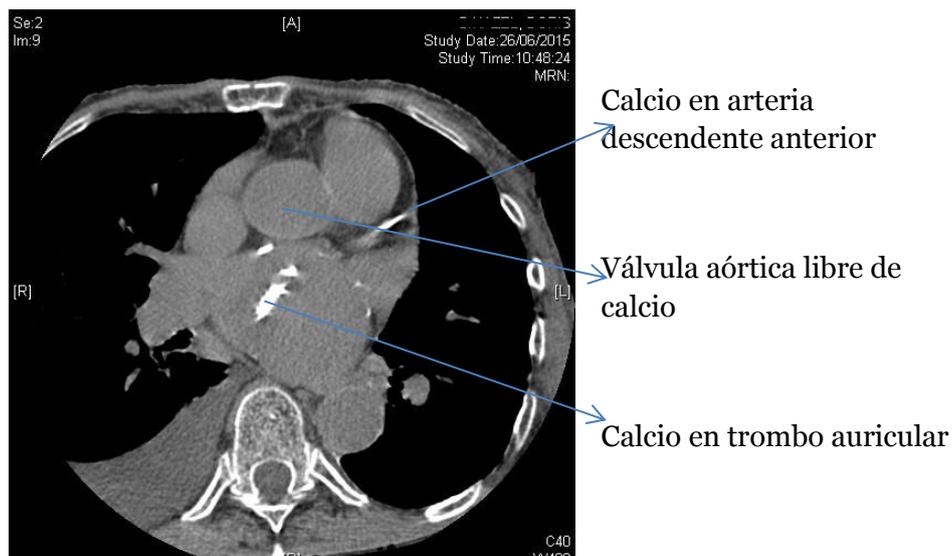


Figura 7: TC correspondiente a paciente de la figura 6. Se observa que la densidad del calcio señalado es la misma que el hueso (>130 UH), aquí la válvula aórtica tiene una densidad agua, como el trombo.

## 2-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### *Hipótesis:*

“La estimación del calcio valvular aórtico mediante el análisis del backscattering de la señal ecocardiográfica es un método fiable y reproducible para valorar la calcificación valvular aórtica”

### *Objetivo principal:*

Suministrar un método eficaz y válido de estimación del grado de calcificación de la válvula aórtica por ecocardiografía utilizando como patrón oro, para la validación del nuevo método, el calcio estimado por Tomografía Computarizada

### *Objetivos secundarios:*

- Establecer la validez de otros métodos ecocardiográficos obtenidos, o ya mencionados, en la literatura actual, como pasos intermedios al método final.
- Simplificar el método al máximo, sin perder validez, para su rápida obtención en los laboratorios de ecocardiografía con alta carga asistencial.
- Sugerir la eventual identificación de fibrosis, o cambio tisular estructural con calcificación ausente de la válvula aórtica, mediante el análisis del backscattering del ultrasonido con potencial aplicación en un futuro.

-Ofrecer una tentativa proyección del método obtenido para su utilidad más amplia en tanto en la práctica clínica como en la investigación.

### 3-MÉTODO

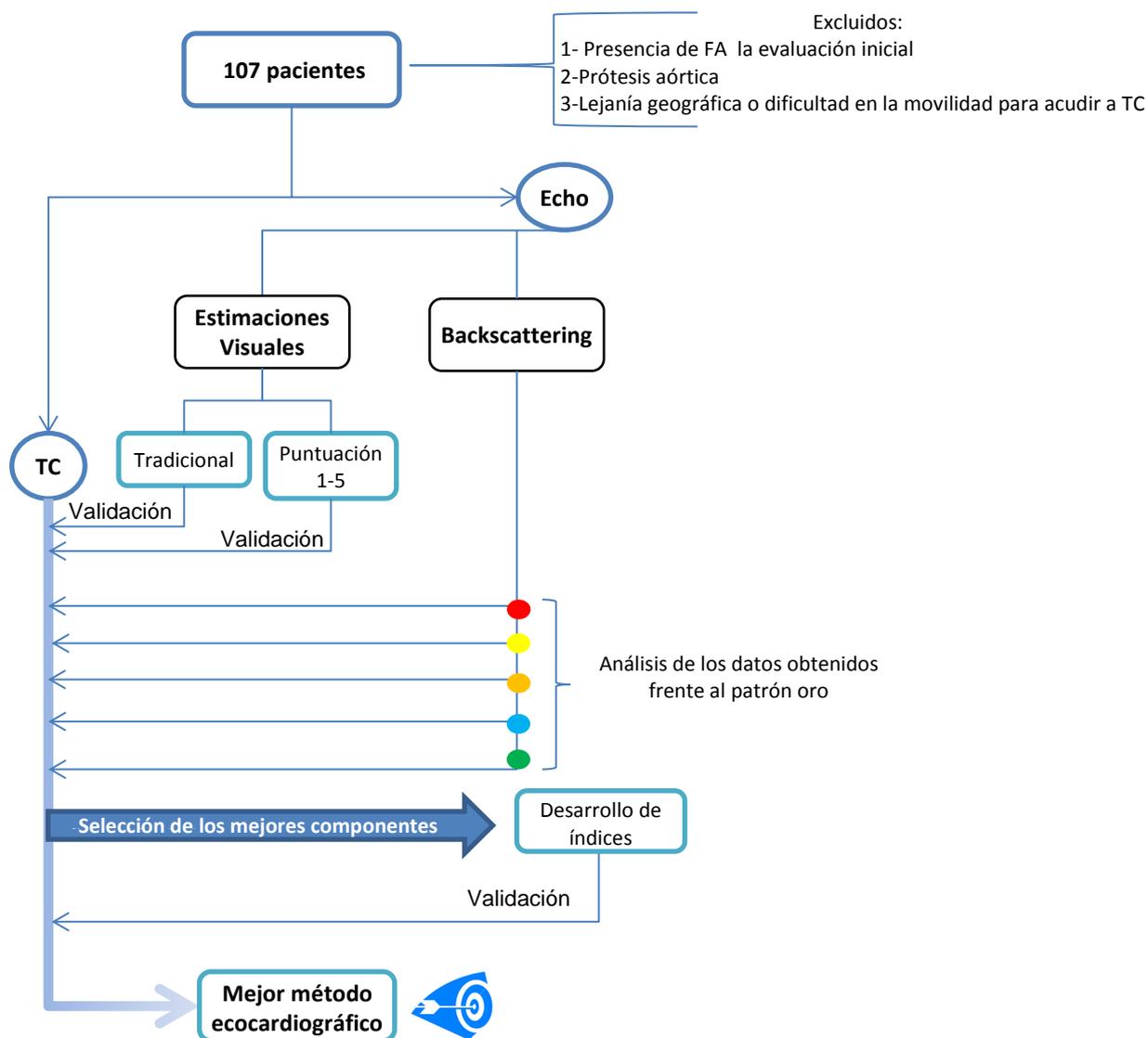


Figura 8: Diagrama de flujo del método

#### 3.1. Diseño

Se trata de una clásica comparación de una propiedad como es la calcificación valvular con distintos métodos de medida.

El estudio es retrospectivo y prospectivo, utilizando para el análisis de la variable principal datos de un ensayo previo, ampliando la muestra con un nuevo proyecto de

investigación. Sobre ambas muestras se procesaron los estudios correspondientes a los objetivos secundarios del proyecto en forma de análisis de cohortes.

La variable principal de análisis es la calcificación valvular aórtica estimada mediante dos métodos; se valora cuantitativamente de forma ciega e independiente por un lado mediante ecocardiografía transtorácica (ETT) con el protocolo de análisis propuesto en el proyecto (unidades dB) y por otro mediante tomografía computarizada (TC) obteniéndose el score de Agatston (UA), la masa equivalente de calcio valvular y el volumen de calcio valvular (unidades gramos de calcio).

#### *Población y muestra:*

La muestra retrospectiva y los datos iniciales proceden del proyecto Calcifica (Calcifica FIS1931/08. ClinicalTrials.gov NCT01000233) aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma Illes Balears CEIC-IB (IB 459/05) en el que se requiere un consentimiento informado del paciente para su participación y que permite el análisis proyectado de los datos.

La población correspondiente a este primer grupo se amplió con el proyecto Cuantificación del calcio valvular aórtico, aprobado por el Comité Ético de la comisión de Investigación del Hospital Universitario Son Espases (CI-028-14) dónde el mismo fue llevado a cabo, con ello se completa la muestra de 107 pacientes.

Todos son pacientes a los que se les realizó una ecocardiografía transtorácica reglada por cualquier motivo en el Hospital Universitario Son Espases y se observó que presentan calcificación valvular aórtica por estimación visual subjetiva del calcio valvular en tiempo real de 3 a 5 puntos o Rosenheck 2-4 (véase más adelante

ecocardiografía análisis postproceso), siempre y cuando consintieran en participar en el estudio y no presentaran los criterios de exclusión definidos como 1-Fibrilación auricular en la evaluación inicial (dificultad en la medida del calcio coronario por fallo de sincronía con el ECG), 2-Prótesis aórtica, 3-Lejanía geográfica o dificultad en la movilidad para acudir a radiología.

A todos los pacientes sin criterios de exclusión y con consentimiento informado firmado se les realizó, procurando un intervalo no superior a 90 días tras el estudio ecocardiográfico, una TC torácica sincronizada con ECG limitada a la adquisición de imagen de la válvula aórtica y el árbol coronario.

#### *Tamaño de la muestra:*

Dado que se trata de una comparación de medidas, un tamaño muestral total de cien pacientes se consideró y resultó suficiente para realizar el análisis.

#### *Control del sesgo de selección:*

Respecto de la variable principal dado que se trata de una comparación de medidas de una misma variable en el mismo paciente no está afectada de forma relevante por el criterio de selección.

#### *Secuencia del estudio:*

1.- Construcción y validación del método; con toda la muestra procedente del primer grupo se realizaron pruebas de distintos métodos ecocardiográficos cuantitativos y a posteriori se contrastaron los resultados con los de la tomografía computada hasta obtener la sistemática más robusta y menos expuesta a variabilidad.

2.- El mejor método desarrollado se aplicó a la muestra total de pacientes.

### *Análisis estadístico:*

Para el análisis estadístico utilizamos tanto el software IBM SPSS Statistics 22.0 como MedCalc Version 15.8, habiendo contrastado ambos programas con iguales resultados.

La estadística descriptiva se presenta como media y desviación estándar porque las variables se distribuyeron de forma normal.

Se utilizó la correlación para determinar si existía correspondencia entre las medidas del gold standard y el método ecocardiográfico y se realizó comparación de medias mediante ANOVA.

Para la relación entre dos variables cuantitativas consideramos el coeficiente de correlación lineal de Pearson ( $r$ ) para la correlación paramétrica y Rho para no paramétrica,  $r > 0$  = relación lineal directa, donde tanto  $r$  como  $Rho = 1$  es la relación más fuerte. Con un nivel de significación,  $p < 0,05$  se rechaza la  $H_0$ , hipótesis de independencia y se asume que las dos variables están relacionadas

Para la fiabilidad, en las estimaciones visuales consideramos la fuerza de concordancia, según el valor de Kappa, como  $< 0.20$  pobre,  $0.21 - 0.40$  débil,  $0.41 - 0.60$  moderada,  $0.61 - 0.80$  buena  $0.81 - 1.00$  muy buena. En la nueva técnica, realizaremos el análisis de concordancia inter e intra-observador mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI), con valores superiores a  $0,75$  que representan un buen resultado y los valores entre  $0,4$  y  $0,75$  un resultado cuestionable.

### *Aspectos éticos:*

La fase inicial se trató de un subanálisis de datos procedentes de un estudio fase de conclusión: Calcifica FIS1931/08. ClinicalTrials.gov NCT01000233, donde ya estaban contemplados y aprobados los aspectos éticos. Los participantes firmaron un consentimiento informado que abarca el presente proyecto al tratarse de un subanálisis.

La segunda fase incluye pacientes con indicación médica de ecocardiograma transtorácico reglado, y calcificación valvular aórtica subjetivamente al menos ligera, que consienten por escrito en participar en el estudio, a los que se les realizó un TC torácico acotado para la adquisición de imágenes para el análisis del calcio valvular aórtico y coronario que supone una dosis de radiación adicional equivalente de promedio a 1 mSV. Este proyecto fue aprobado por comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Universitario Son Espases (CEIC-IB).

### **3.2. Tomografía Computada**

Se adquieren las imágenes con escáner LightSpeed VCT XT 64 coronas de General Electric y TC con escáner Somaton Sensation 64 de Siemens Medical Systems, según protocolos de adquisición predefinidos. Con el fin de reducir la radiación al mínimo se prefiere la exploración secuencial (técnica de disparo prospectiva guiada por ECG) a las exploraciones espirales basadas en sincronización retrospectiva.

Para el post procesamiento y análisis se utilizó el umbral predeterminado de 130 UH, se analizó el score de Agatston (UA), la Masa de calcio (mgHA) y el volumen de calcio valvular aórtico (mm<sup>3</sup>) así como el calcio coronario Agatston (UA), masa (mg/cm<sup>3</sup> CaHA) y volumen (mm<sup>3</sup>).

Para calcular la Masa de calcio volumen y Agatston de la válvula se usan imágenes originales (no tratadas) y se realizan mediciones en cortes secuenciales en 2 ocasiones tras comprobar que la selección automática de las áreas de interés (ROI) es correcta, y si no era así, se trazaban manualmente.

### Localizador

1. Se adquiere la imagen en AP del tórax del paciente: Topograma AP de 512 mm en apnea teleinspiratoria.
2. Se mide el grosor piel-piel lateral a la altura de la aorta proximal, para tener en cuenta el tamaño del paciente con vistas al estudio de variabilidad.

Distancia lateral	Tamaño estimado del paciente	
	< 30 cm	Pequeño
	30-38 cm	Mediano
	> 38cm	Grande

Figura 9:  
Estimación  
del tamaño  
del paciente  
por TC

### Adquisición del estudio

1. La altura de la región explorada es de aproximada es de 15,9 cm desde aorta ascendente proximal, aproximadamente a nivel de la carina, hasta el ápex, por debajo del diafragma.
2. La adquisición se realizó sin inclinación del gantry (inclinación del gantry=0).
3. Se aplicó el protocolo secuencial (CaScoreSeq o CaScoreSec) también en apnea teleinspiratoria.

-Se anotó la dosis de radiación recibida para cada paciente y la frecuencia cardíaca a la que se ha realizado el estudio.

-Se grabó la adquisición completa en formato DICOM (en CD o disco duro portátil) para el archivo del estudio.

### *Postprocesamiento y análisis*

---

1. Se utilizó el umbral predeterminado de 130 UH.
2. Se analizó la Masa de calcio (mgHA), el score de Agatston y el volumen de calcio.
3. Se usaron imágenes originales (no tratadas con zoom, encuadre u otras herramientas 2D ni 3D).

Luego para el cálculo de la Dosis efectiva se utiliza la fórmula: Dosis Efectiva= DLP x k. Donde k es un factor de ponderación y se estima que para el tórax  $k=0.014$ .<sup>(34)</sup>

## **3.3. Ecocardiograma**

### *Adquisición de imágenes*

---

Sobre pacientes consecutivos que acuden al laboratorio de ecocardiografía se realizó una ecocardiografía transtorácica convencional (ETT) utilizando ecocardiógrafos General Electric Vivid 9 y Vivid 7 (GE Healthcare, California), en la que se evalúa la morfología valvular aórtica y la función.

Se procuró la mejor calidad de imagen posible incluyendo visualización completa y alineada de la válvula aórtica en eje corto. El resto del protocolo de adquisición quedaba

a libre elección del cardiólogo ecocardiografista, optando en general por ganancias y ajustes habituales.

Todas las imágenes se archivaron en formato digital (Raw data) y se realizó el análisis offline con el programa Echo Pac versión 11.3 de General Electric. Se excluyeron los pacientes con pobre calidad de imagen al tomar las muestras iniciales.

Se citaron para TC a todos los pacientes con aparente calcificación aórtica subjetiva y luego se realizó el análisis post proceso.

### Análisis post proceso

---

#### Estimación visual subjetiva del calcio valvular en tiempo real

En el eje corto se realiza la estimación visual subjetiva del calcio valvular observando la válvula aórtica en movimiento durante todo el ciclo cardíaco tantas veces como fuese necesario. Se establece el siguiente sistema de puntuación de 5:

- 1- Velos normales, sin evidencia de engrosamiento o calcificación
- 2- Engrosamiento o esclerosis, pero sin evidencia de calcificación
- 3- Calcificación ligera: mancha/s pequeña/s de calcio no superior/es a un tercio de la zona de velo
- 4- Calcificación moderada: calcio inferior o igual a dos tercios de la superficie de los velos
- 5- Severamente calcificada: calcificación que cubren más de dos tercios de los velos

Se define la calcificación como manchas ecogénicas brillantes dentro de un velo, mientras que la esclerosis como velos engrosados sin puntos ecogénicos brillantes. La presencia de efecto ventana o sombra acústica otorga inequívocamente la cualidad calcio. Un único valor de puntuación de 1 a 5 según se asigna a toda la válvula y se registra en una planilla de Excel.

También registramos la clasificación “tradicional” de calcificación ausente, ligera, moderada y severa, puntuando según la escala de Rosenheck. <sup>(20)</sup>

### Análisis del backscattering

---

Con la válvula aórtica con apertura detenida en el momento que más ecogenicidad o engrosamiento de velos se aprecie, independientemente del momento del ciclo cardíaco, con el comando de análisis cuantitativo de backscattering (Q analysis) se realizó:

- A- Área de interés (ROI) circular automático de 4 mm de diámetro sobre la zona de máxima ecogenicidad en cualquier velo valvular
- B- ROI manual de la válvula completa excluyendo el anillo valvular aórtico
- C- ROI manual de la válvula completa incluyendo el anillo valvular aórtico
- D- ROI manual del área de calcificación valvular
- E- ROI circular automático de 4 mm de diámetro sobre el negro
- F- ROI circular automático de 4 mm de diámetro sobre el blanco

A- ROI puntual de máxima ecogenicidad: Se dibujó un círculo de 4x4 mm, predeterminado en el equipo, sobre el punto más ecogénico de cualquier zona dentro de

cualquier velo valvular aórtico (excluido anillo y comisuras). A este punto denominamos punto de calcio

B- ROI de válvula completa excluyendo el anillo valvular aórtico: Se dibujó a mano alzada el perímetro valvular aórtico excluyendo el anillo.

C- Válvula completa incluyendo el anillo valvular aórtico: Se dibujó a mano alzada el perímetro valvular aórtico incluyendo el anillo.

D- ROI del área de calcificación valvular: Con la válvula en movimiento se detiene en el momento que se observe la mayor área ecogénica, se realizó el ROI del área de aparente calcificación valvular excluyendo anillo y se apuntaban los decibelios resultantes en la tabla bajo el nombre dB área de calcificación. El software determina el promedio de dB del backscattering del área en cuestión.

E-ROI negro: Dibujar un círculo de 4x4 mm en una zona libre de ecos o de densidad sangre: Aurícula Izquierda. A este punto denominamos negro

F-ROI blanco: Dibujar un círculo de 4x4 mm en la zona de mayor ecogenicidad de todo el cuadro: Pericardio o anillo valvular aórtico. A este punto denominamos blanco

Se construyó una gráfica de líneas en unidades decibelios (dB), se registraron cada uno de los valores resultantes en una tabla de Excel bajo el nombre correspondiente.

Obsérvese la figura de la siguiente página:

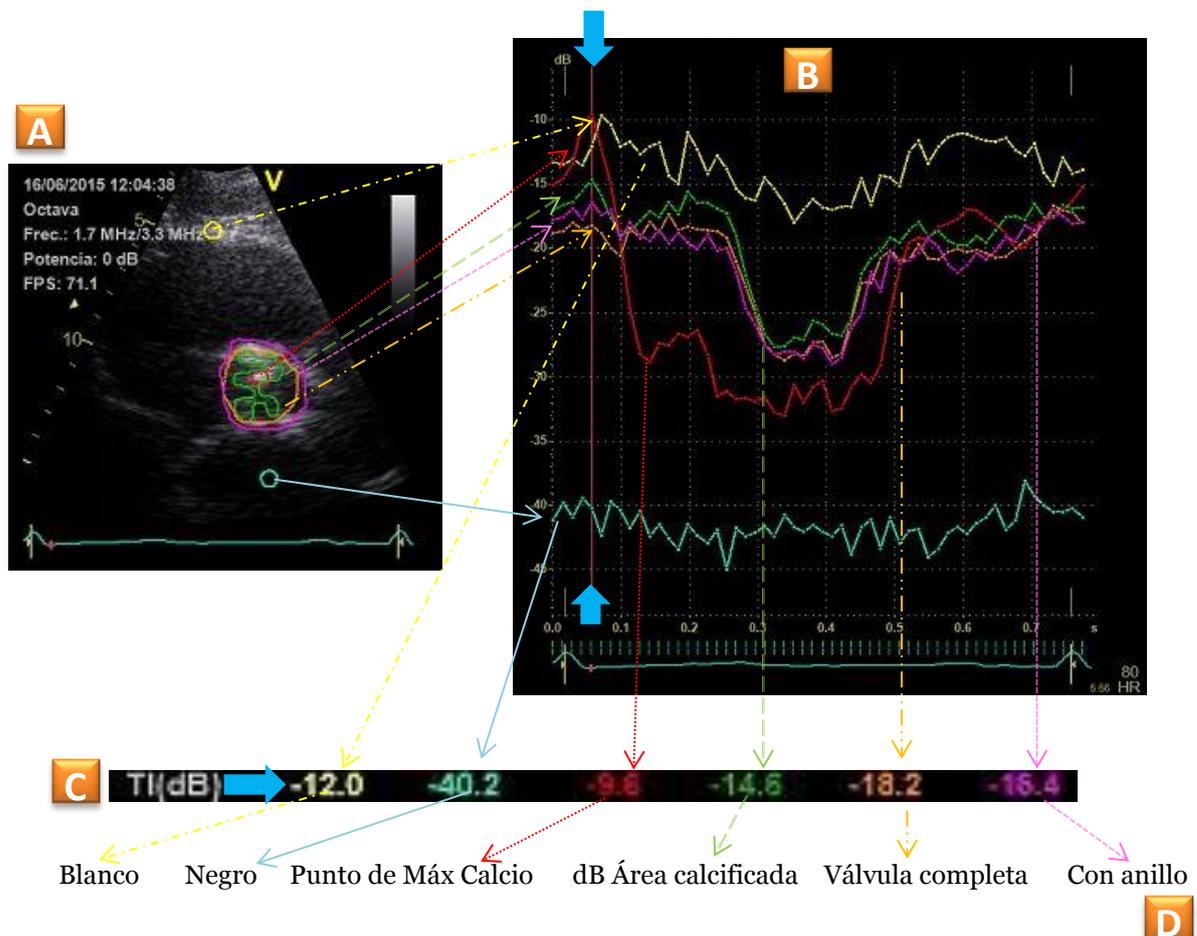


Figura 10: Ejemplo de un análisis de backscattering sobre un caso de la tesis

#### Referencias:

A) Dibujo de ROIs sobre eje corto de válvula aórtica.

B) Gráfica de curvas a partir de los ROIs de (A), eje Y decibelios, eje X tiempo en el ciclo cardíaco.

C) Valores numéricos del backscattering cada ROI al mismo tiempo (TI) que corresponde al tiempo en el que más se exponen los velos valvulares durante el ciclo cardíaco. Obsérvese que mientras el pericardio y el pool de sangre en la AI permanecen en torno a -12 y -40 dB respectivamente, el registro de la válvula cambia a lo largo del ciclo cardíaco por su movimiento. Para poder comparar, en todos los pacientes se registra el TI.

D) Nombre con el que se registra cada valor en la tabla de excel.

Flechas azules → : TI

### Medición del área de calcificación valvular aórtica

En 2D se observa la válvula en movimiento deteniendo la imagen en el que se observe la mayor área de calcificación coincidente con el área del ROI de calcificación en Q

Análisis, a mano alzada se dibuja esta área y se apunta en mm<sup>2</sup> el resultado en la tabla de Excel bajo el título área calcio.

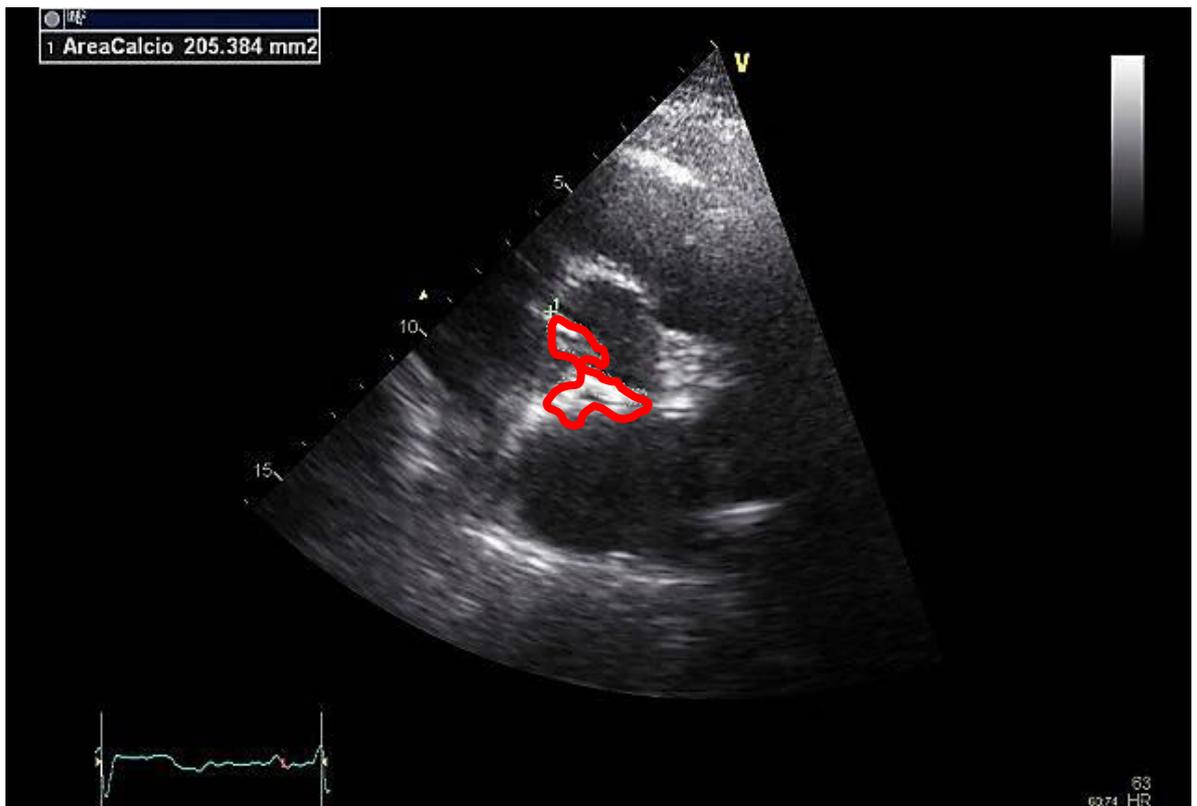
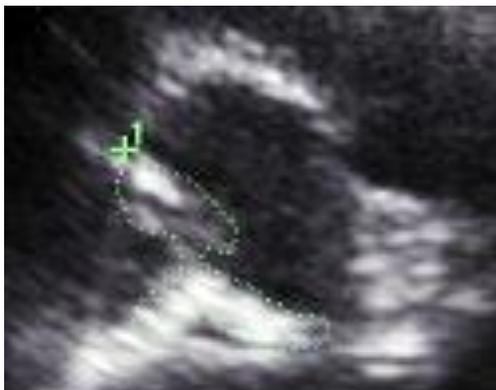


Figura 11: Medición del área de calcio en un paciente.

Arriba esquema. Abajo mismo paciente, zoom de válvula aórtica con trazado a mano alzada para medición de área en EchoPAC.



## 4-RESULTADOS

---

### 4.1 Muestra

Se analizaron 107 pacientes, de ellos 79 eran hombres y 28 mujeres. Entre los hombres las edades oscilaban de 59 a 85 años de edad, la media de edad fue 73,5 años (DE 7,4 años). Datos similares se obtuvieron en las mujeres con un rango de edad de 53 a 85 años y media de 72 años (DE 9 años).

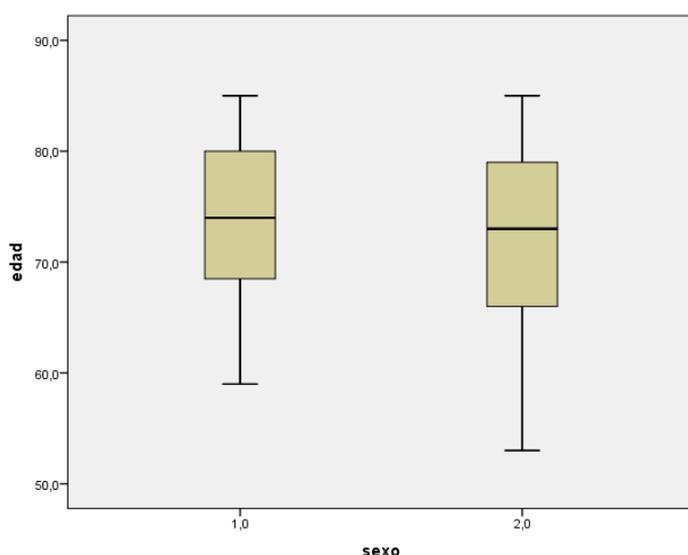


Figura 12: Box Plot de distribución de edades y sexos de la muestra. Referencia 1: Varones, 2: Mujeres

Con respecto a los resultados de la TC, el rango del score de calcio valvular aórtico por Agatston fue de 0 a 4837 UA, la mediana de la muestra fue de 162 UA (media 473 UA, DE 77, IC 95% 318-627 UA).

Para describir la dosis de radiación debemos diferenciar el grupo en el que se utilizó estrictamente nuestro protocolo descrito en metodología y el que no. Para el grupo que se realizó la TC de según el modo habitual de adquisición en el servicio; la dosis de radiación total (DLP) fue: media 116 mGy\*cm (DE 5 mGy\*cm), con un rango de 106 a 127 mGy\*cm. La mediana de DLP en este grupo fue de 115 mGy\*cm.

La dosis efectiva estimada en mSv son: media 1,6 (DE 0,07), rango 1,5-1,8, siendo la mediana 1,6 mSv.

Mientras que utilizando el protocolo establecido para este proyecto la media de DLP fue 35 mGy\*cm (DE 4,5 mGy\*cm), con un rango de 26 a 44mGy\*cm. La mediana de DLP en este grupo fue de 23 mGy\*cm. La dosis efectiva estimada en mSv son: 0,5 m Sv media (DE 0,5), rango 0,4 a 0,6 mSv, siendo la mediana de sólo 0,3 mSv al utilizar nuestro protocolo. La utilización estricta de la sistemática aquí propuesta consigue reducir cinco veces la dosis efectiva estimada de radiación de 1,6 a 0,3 mSv.

## 4.2 Análisis de la estimación visual

### 4.2.1 *Rosenheck: Calcificación ausente a severa*

---

Exploramos la validez y fiabilidad de la estimación visual más utilizada en la actualidad.

#### *Validez*

En nuestro análisis de resultados inicial encontramos una muy pobre correlación entre esta puntuación y el patrón oro expresado en unidades Agatston de carga de calcio valvular aórtico, siendo la Rho de Spearman  $Rho=0,288$  ( $p<0,01$ ) para el observador A en formación (años 2013-2014) y  $Rho= 0,369$  ( $p<0,01$ ) para el observador B, cardiólogo experto ecocardiografista. Con una experiencia específica en la clasificación (>300 repeticiones consecutivas en esta estimación visual y conocimientos de cuantificación de calcio por TC/ecocardiografía) el observador A alcanza una correlación de  $Rho 0,734$  ( $p<0,01$ ) en el año 2015; que a continuación analizaremos, teniendo en cuenta que se trata del mejor resultado posible y no es representativo de la práctica diaria de gabinete;

Factor (Puntuación tradicional)	n	Media (Unidades Agatston VA)	DT (desviación típica)	Diferente (P<0,05) del factor nr
(1) 1	30	83,6767	149,7058	(3)
(2) 2	51	226,0706	210,1135	(3)
(3) 3	22	1512,8727	1243,9305	(1)(2)
(4) 4	3	1072,3333	507,0408	

Tabla 3: Análisis de varianza para la puntuación tradicional, por Observador A año 2015 (prueba de Scheffé para todas las comparaciones por parejas)

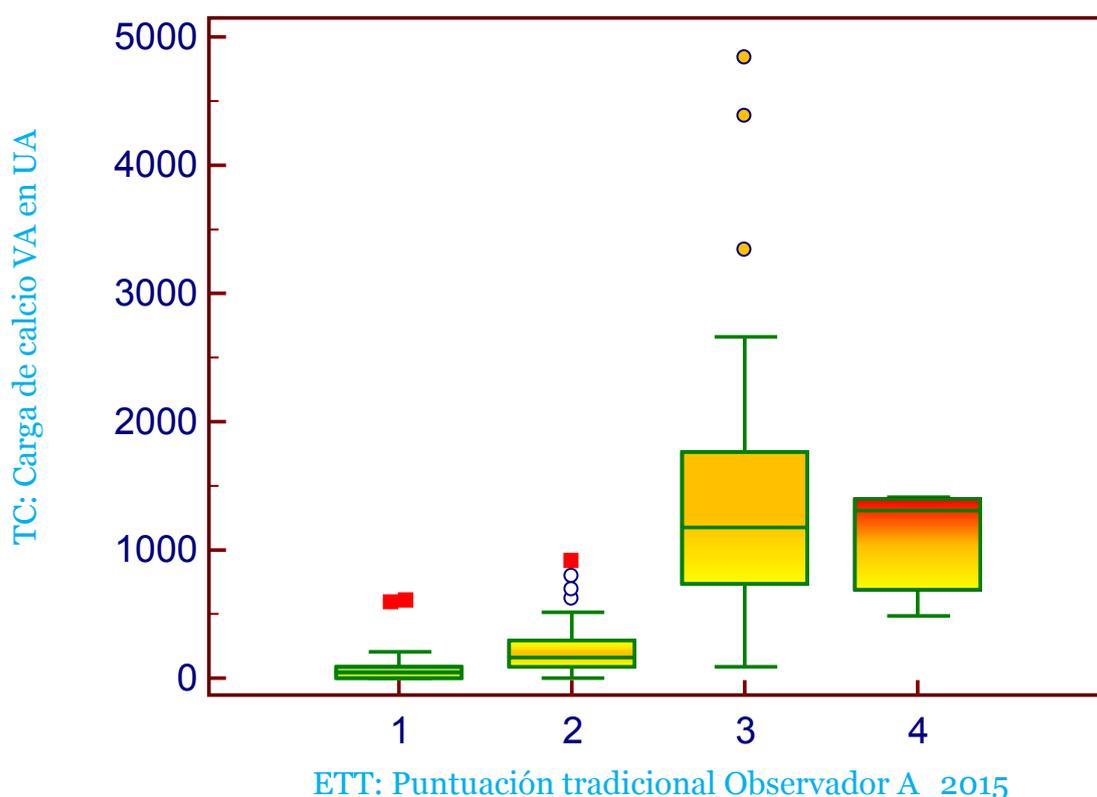


Figura 13: Box Plot-ANOVA Puntuación visual tradicional vs. Agatston VA. Obsérvese que se trata del mejor resultado posible en esta puntuación. La estimación visual es sensible para detectar calcificación pero poco específica, véase la similitud de las puntuaciones moderada y severa por ecocardiografía (3 y 4) con respecto a los resultados de la tomografía, con medias muy similares entre ambas y una amplia dispersión de los resultados posibles por TC para una puntuación de ecocardiográfica de 3. Una válvula con moderada calcificación por ecocardiografía subjetivamente, por un observador entrenado en la clasificación, puede presentar desde casi ausente calcificación hasta severísima calcificación por TC (percentiles extremos).

En el ANOVA, para las puntuaciones del observador A durante el 2015, se obtuvieron los siguientes resultados: Razón  $F=30,83$  con un nivel de significación  $p < 0,001$ .

### Reproducibilidad

En la siguiente tabla se resumen los resultados de la variabilidad interobservador:

	Observador B				
Observador A (2015)	1	2	3	4	
1	10	7	0	0	17 (27,4%)
2	5	27	4	0	36 (58,1%)
3	0	4	3	0	7 (11,3%)
4	1	1	0	0	2 (3,2%)
	16 (25,8%)	39 (62,9%)	7 (11,3%)	0 (0,0%)	62
<b>Kappa</b>					<b>0,356</b>
<b>Error típico</b>					<b>0,106</b>
<b>IC del 95 %</b>					<b>0,148 a 0,564</b>

Tabla 4: Concordancia de interevaluadores para la puntuación visual tradicional

La concordancia entre los observadores A y B fue de;  $Kappa=0,356$  (IC del 95 %: 0,148 a 0,564). La fuerza de la concordancia entre observadores para la puntuación de Rosenhek resulta ser débil.

Con los mismos datos utilizados para el análisis de Kappa, realizamos el análisis del coeficiente de correlación de concordancia y hallamos;  $CCC = 0,3804$  (IC 95 % 0,1519 a 0,5703) asimismo la  $\rho$  de Pearson (precisión) fue de  $\rho 0,388$ . De forma sostenida se demuestra una leve concordancia entre observadores para la estimación visual subjetiva.

Luego analizamos la variabilidad intraobservador, resumida en la siguiente tabla:

	Observador A (2015)				
Observador A(2014)	1	2	3	4	
1	19	6	0	1	26 (25,5%)
2	9	38	2	1	50 (49,0%)
3	1	8	15	1	25 (24,5%)
4	0	0	0	1	1 (1,0%)
	29 (28,4%)	52 (51,0%)	17 (16,7%)	4 (3,9%)	102
<b>Kappa</b>					<b>0,553</b>
<b>Error típico</b>					0,0702
<b>IC del 95 %</b>					0,416 a 0,691

Tabla 5: Variabilidad intraevaluador para la puntuación visual tradicional

La concordancia intraobservador fue de Kappa= 0,553 (IC del 95 % 0,416 a 0,691). Para un mismo observador la puntuación tradicional mostró una correlación moderada. Algo mejor, aunque aún no considerable, es la concordancia intraobservador.

Colateralmente, del análisis se intuye que el aprendizaje de la puntuación consiste en diferenciar mejor los grados intermedios de calcificación valvular aórtica, que de todos modos continua siendo el punto más débil de la estimación en relación al patrón oro.

#### 4.2.2 Puntuación visual del 1-5: Fibrosis como estadio previo a la calcificación

Esta es la puntuación visual que proponemos en la metodología;

#### *Validez*

Comparando esta estimación visual con el patrón oro, observamos:

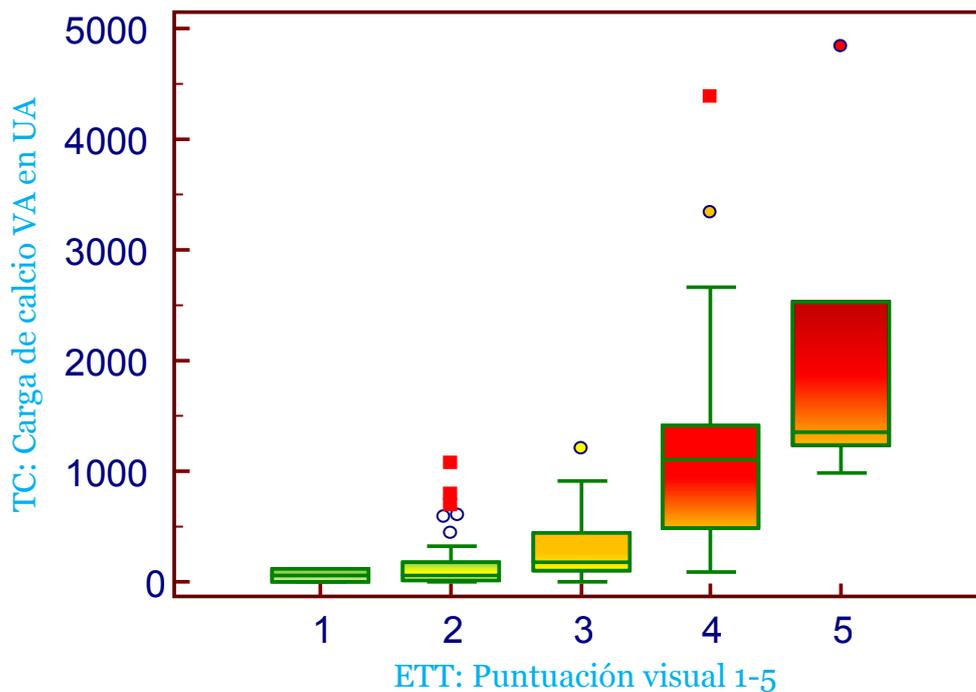


Figura 14: Box-Plot ANOVA de puntuación visual 1-5 vs. Agatston VA. Esta puntuación aumenta el espectro de estimación posible respecto a la puntuación tradicional. Añade el grado de “fibrosis”. Obsérvese que esta caracterización es muy difícil de distinguir visualmente siendo muy similares la distribución de 1 y 2. Existen casos con calcificación de 500 a 1000 UA por TC que subjetivamente no presentaban calcificación en la ETT. Por otro lado destaca la mejor diferenciación de valores intermedios de calcificación visual y se continúa clasificando como calcio ausente a pacientes con calcio por TC.

En el análisis de la variable de la puntuación visual 1-5 frente a la carga de calcio valvular aórtico por TC expresada en UA, la razón F resultó de 23,054 con un nivel de significación  $P < 0,001$ , como se explica en la siguiente tabla:

Factor (Puntuación visual 1-5)	n	Media (Unidades Agatston VA)	DT (Desviación típica)	Diferente ( $P < 0,05$ ) del factor nr
(1) 1	2	56,0000	79,1960	(5)
(2) 2	53	150,9811	223,8301	(4)(5)
(3) 3	29	285,8931	273,5614	(4)(5)
(4) 4	18	1330,4389	1118,8607	(2)(3)
(5) 5	5	2051,4000	1582,3259	(1)(2)(3)

Tabla 6: Análisis de varianza para la puntuación visual 1-5 por Observador A año 2015 de ecocardiografía vs TC (prueba de Scheffé para todas las comparaciones por parejas)

## Reproducibilidad

A continuación exponemos la variabilidad interobservador para esta puntuación;

	Observador A (2015)					
Observador B	1	2	3	4	5	
1	0	3	0	0	0	3 (5,2%)
2	1	21	5	0	1	28 (48,3%)
3	0	11	10	3	1	25 (43,1%)
4	0	1	0	0	1	2 (3,4%)
5	0	0	0	0	0	0 (0,0%)
	1 (1,7%)	36 (62,1%)	15 (25,9%)	3 (5,2%)	3 (5,2%)	58
<b>Kappa</b>					<b>0,206</b>	
<b>Error típico</b>					<b>0,0939</b>	
<b>IC del 95 %</b>					<b>0,0219 a 0,390</b>	

Tabla 7: Concordancia de interevaluadores (Kappa) para la puntuación visual 1-5

La fuerza de concordancia interobservador para la estimación visual 1-5 fue leve con un Kappa=0,206 (IC del 95 % 0,0219 a 0,390). Nuevamente la estimación visual subjetiva, sea con una u otra escala es muy variable entre los observadores.

Luego estudiamos la variabilidad intraobservador; encontramos una correlación de Kappa 0,400 (IC del 95 % 0,260 a 0,540)

	Observador A (2014)					
Observador A (2015)	1	2	3	4	5	
1	1	1	0	0	0	2 (1,9%)
2	8	35	9	0	0	52 (50,0%)
3	0	12	16	2	0	30 (28,8%)
4	0	2	2	10	1	15 (14,4%)
5	0	0	2	2	1	5 (4,8%)
	9 (8,7%)	50 (48,1%)	29 (27,9%)	14 (13,5%)	2 (1,9%)	104
<b>Kappa</b>					<b>0,400</b>	
<b>Error típico</b>					<b>0,0713</b>	
<b>IC del 95 %</b>					<b>0,260 a 0,540</b>	

Tabla 8: Concordancia de intraevaluador (Kappa)

Nuevamente se observa algo de mejoría en lo que respecta a la concordancia de las medidas para un mismo observador, pero de todos modos, aunque el resultado Kappa 0,4 es aceptable, no se trata de una metodología reproducible.

### **4.3 Análisis de la precisión y fiabilidad del método derivado del backscattering**

#### 4.3.1 Resumen de los pasos intermedios en la construcción del razonamiento

Luego de explorar las estimaciones visuales en ecocardiografía 2D, pasamos a estudiar los resultados del análisis del backscattering. Según se detalla en el apartado de metodología y se ejemplifica en la figura 10, realizamos en cada uno de los 107 pacientes el análisis de diversas ROI; que llamamos blanco, negro, punto de máximo calcio (sólo por simplificar nuestra nomenclatura, en realidad es el punto más ecogénico dentro de la válvula aórtica), dB área calcificada, válvula completa, y válvula con anillo (figura 15)

Realizamos, como paso intermedio, el análisis de la correlación de cada uno de estos componentes con el calcio por TC.

Con ello concluimos que los más relevantes como expresión del calcio valvular aórtico resultaron ser el punto de máximo calcio y los dB del área calcificada. También, fruto del análisis intermedio, detectamos la importancia de calibrar el resultado de estos dos indicadores mencionados.

En la figura se señalan los tres resultados del análisis del backscattering de la válvula aórtica con los que construimos los dos índices iniciales, descartando el resto de los datos obtenidos por su pobre correlación frente al patrón oro.

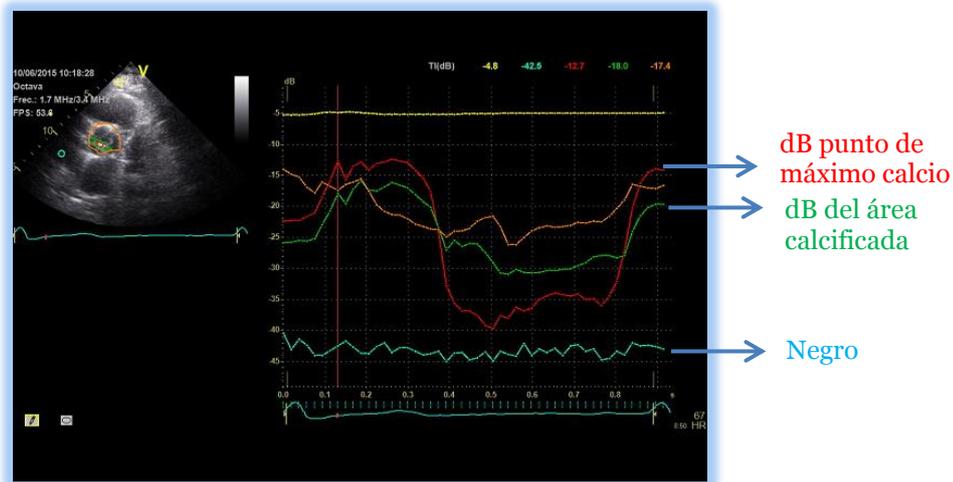


Figura 15: Variables del backscattering seleccionadas para la construcción de los índices explorados

Por otro lado observamos la necesidad de tener en cuenta la superficie de la válvula aórtica más ecogénica para hacer más precisa la información que brinda el análisis de la escala de grises. La lógica de esta decisión es tener una densidad de calcio expresada en la escala de grises que se distribuye en una extensión sobre la superficie de la válvula aórtica medida en mm<sup>2</sup>.

Los primeros índices explorados no resultaron coherentes en toda la muestra y adolecían de calibración entre otras limitaciones, fueron utilizados como un paso más en el aprendizaje y la búsqueda del método más válido.

#### 4.3.2 Definición de los índices utilizados hacia el análisis final

En la siguiente figura, sobre un caso de la tesis, se ejemplifica el significado de los índices calibrados;

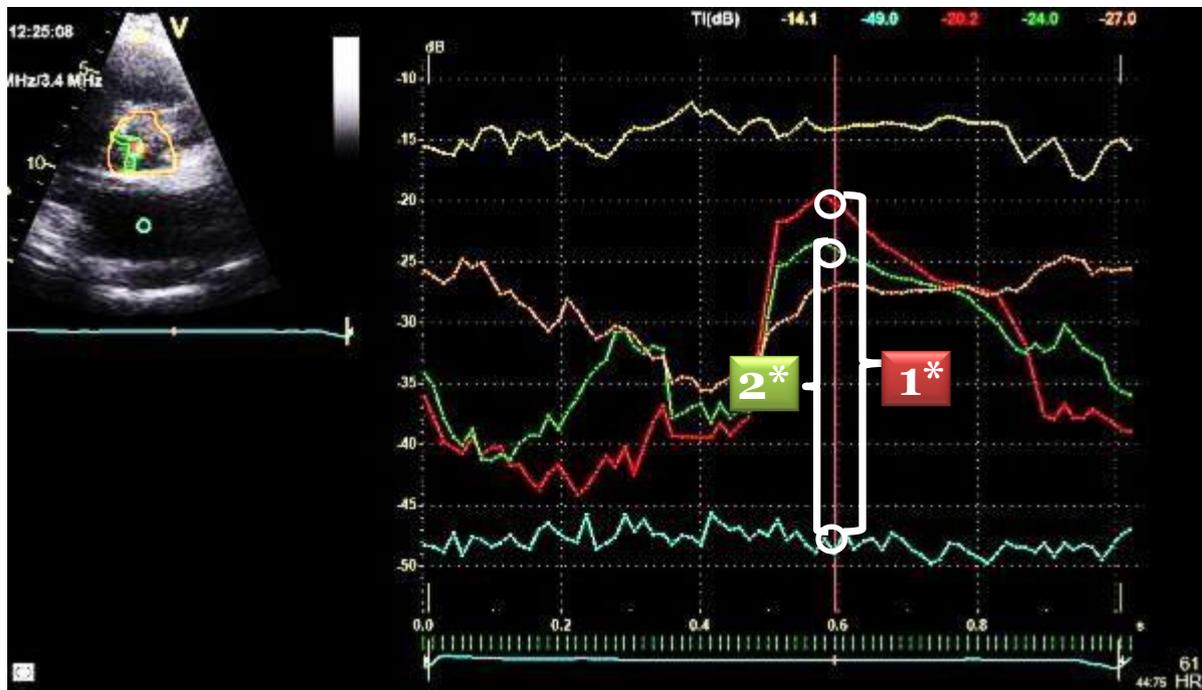


Figura 16: Explicación del significado de la calibración en el backscattering. Referencias: 1\* Magnitud de diferencia de backscattering en dB entre sangre de la AI (referencia de “negro”) y máxima intensidad de blanco en la válvula (posible calcio). 2\* Magnitud promedio de diferencia de backscattering de negro (referencia) al área de intensidad de calcio en la válvula

El cálculo de los índices de calcio mediante ultrasonidos construido en esta tesis con calibración, se basa en la magnitud de diferencia de la señal en decibelios entre la estructura densa que sugiere calcio y la intensidad de la sangre que se toma como referencia.

Esta diferencia acústica supone una valoración de “densidad” puntual de calcio, en este caso la máxima densidad y que supone la máxima diferencia (es el caso de 1\* en la figura 16) y por otro lado la densidad promedio en decibelios de la superficie o parte de la válvula de mayor densidad, supuestamente calcificada. El software ofrece un promedio

de valor de backscattering de este área que lógicamente es menor que el máximo puntual (ejemplificada en 2\* en la figura 16)

Se considera en nuestro índice como una estimación cuantitativa de calcio al producto de la superficie trazada en mm<sup>2</sup>, para dar una idea de la extensión de la calcificación (como se explicó en el apartado 4.3.1) y el promedio de diferencia de backscattering del área trazada respecto a la referencia del negro (sangre en la aurícula), esta información se optimiza añadiendo una constante a la fórmula (50) que deducimos como el mínimo valor posible promedio en la escala de grises a partir del análisis postproceso de todos nuestros pacientes. Para darle el mismo peso a esta constante “promedio” que al negro individual de cada paciente en particular, dividimos ambos por 2.

Entonces:

Detectamos que sin perder validez frente al patrón de referencia ni fiabilidad entre distintos operadores, una fórmula sencilla y rápida en su obtención, que permite su uso en la práctica clínica es:

$$\text{Índice Área} = \text{Superficie área calcificada en mm}^2 \times (\text{Negro en dB} - \text{Área calcificada en dB})$$

En detalle expondremos los resultados derivados de la fórmula corregida con la constante; con esta fórmula se obtienen aún mayor validez frente al patrón oro, conservando la excelente fiabilidad de la fórmula sencilla, esta es:

$$\text{Índice Área corregido (Índice corregido de calcio)} = \text{Superficie área calcificada en mm}^2 \times \left[ \frac{(50 - \text{Negro en dB}) - \text{Área calcificada en dB}}{2} \right]$$

Llegado este momento queremos aclarar que también analizamos los resultados del índice construido a partir del punto de máxima ecogenicidad calibrado, tal como se muestra ejemplificado en 1\* en la figura 16, con la fórmula:

Índice Punto=

Superficie área calcificada en mm<sup>2</sup> x (Negro en dB – Punto de Máx calcificación en dB)

Planteamos esta variable en la metodología por su rápida obtención, ideal para los gabinetes con alta carga asistencial, al ser un ROI preestablecido sólo toma unos segundos, de cara al uso clínico. La mantuvimos en la construcción del razonamiento al observar que se comporta de forma similar al promedio de la escala de grises del área calcificada, desde la curva del backscattering hasta el análisis estadístico, pero dado que en nuestro razonamiento consideramos que el resultado derivado de un ROI puntual es inferior en la representación del promedio de la señal emitida por todas las densidades del área de calcificación, a continuación exponemos los resultados derivados del backscattering del área calcificada. Para simplificar, a partir de ahora lo llamaremos “Índice corregido de calcio”.

### [4.3.3 Análisis estadístico del nuevo método de cuantificación del calcio valvular aórtico por ecocardiografía](#)

#### *4.3.3.1. Validez del nuevo método*

Tal como explicamos en el razonamiento del diseño y validación de la estimación del nuevo método ecocardiográfico para la cuantificación del calcio valvular aórtico, al resultado más válido utilizando el índice de área corregido, con una  $r=0,609$  estadísticamente significativo con  $p<0.002$  e IC 95% entre 0,4744 y 0,7164. Esto

representa una fuerte correlación lineal frente al patrón oro, estadísticamente significativa.

Tabla 9:  
Resultados de correlación del índice corregido frente al patrón de referencia

Variable Y	Agatston
Variable X	Índice corregido de calcio: $\text{Superficie\_área\_calcif\_mm2\_} * ((50 + \text{NEGRO\_dB\_}) / 2) - \text{dB\_Área\_calcificada\_dB\_}$
Tamaño muestral	107
Coefficiente de correlación r	0,6094
Nivel de significación	P<0,0001
Intervalo de confianza del 95 % para r	0,4744 y 0,7164

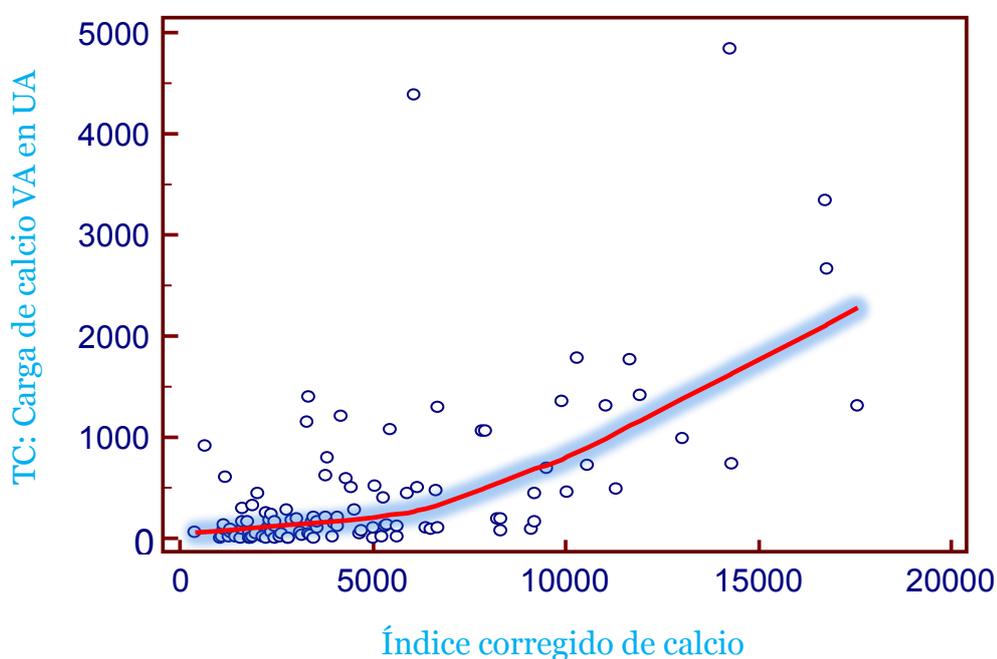


Figura 17: Diagrama de dispersión de la correlación del Índice corregido de calcio vs. Agatston valvular aórtico. Obsérvese la fuerte correlación lineal entre ambos

Luego, en el análisis de la varianza de este índice encontramos:

Cuartiles del Índice corregido de calcio	n	Media (Calcio VA en UA)	DT (desviación típica)	Diferente (P<0,05) del factor nr
(1) 1	27	143,6444	215,8321	(4)
(2) 2	27	172,3259	276,4957	(4)
(3) 3	26	517,2385	863,7480	(4)
(4) 4	27	1060,3852	1108,8112	(1)(2)(3)

Tabla 10: ANOVA índice corregido de calcio vs TC. Prueba Student-Newman-Keuls para todas las comparaciones por parejas

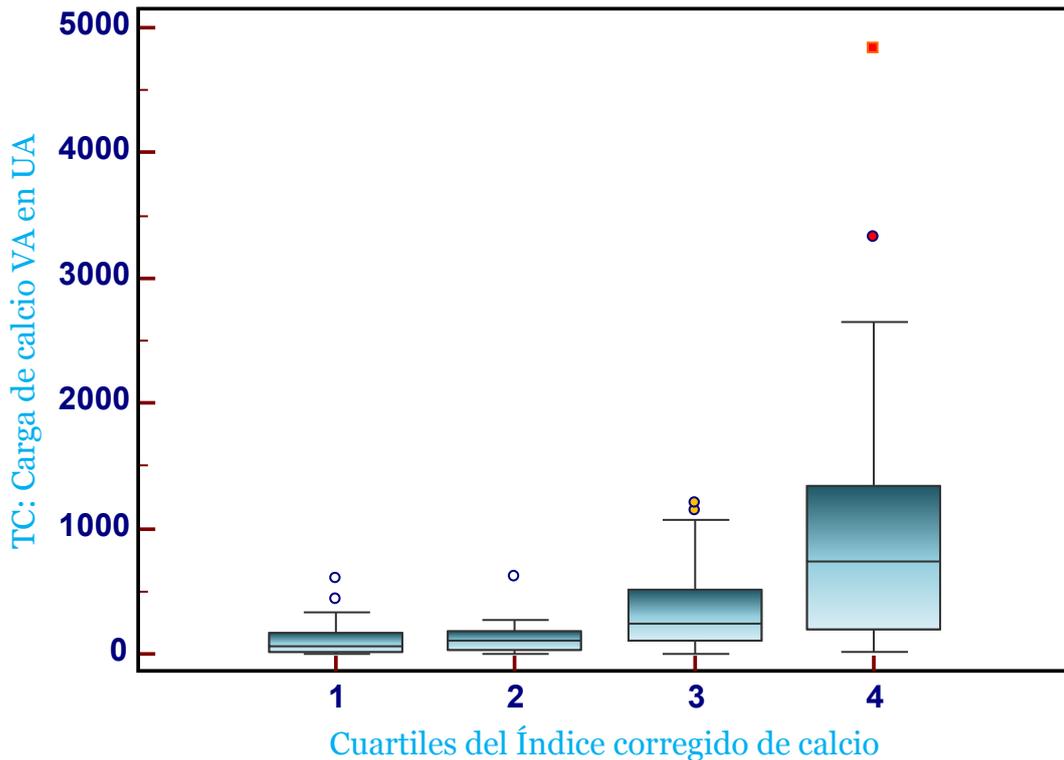


Figura 18: Box-Plot ANOVA de Cuartiles de Índice corregido de calcio vs. Agatston Valvular. Obsérvese que en comparación con la estimación visual, sobre todo la tradicional, el backscattering es más potente en la discriminación de los grupos de valores intermedios y además consigue una mejor diferenciación de las medias de los diferentes cuartiles. Añadir que el punto rojo representa un valor extremo de la muestra correctamente clasificado en el cuarto cuartil, no un outlier. El ANOVA del índice corregido de calcio muestra, con respecto a la cuantificación de calcio por el patrón de referencia, que cada cuartil representa un grado certero de severidad de calcificación valvular aórtica.

Para el análisis de la varianza del factor índice área corregido la razón  $F$  fue de  $F=9,401$  con un nivel de significación  $P < 0,001$ .

#### 4.3.3.2. Análisis de la sensibilidad y la especificidad del nuevo método: Curvas COR

En la práctica clínica no contamos con un acuerdo unánime del umbral de calcio valvular aórtico por TC para clasificar en sanos y enfermos cómo lo hacemos con los test diagnósticos habituales. La medición en Agatston y sus derivados no es otra que la aplicación de la utilizada en la cuantificación del calcio coronario. <sup>(18)</sup> Si atendemos a

esto, un pixel con una densidad  $\geq 130$  unidades Hounsfield teniendo un área de  $1 \text{ mm}^2$ , le corresponde una unidad Agatston, como clínicos no creemos correcto clasificar drásticamente un paciente como “caso enfermo” por tener  $\geq 1$  UA en la TC y como investigadores no encontramos suficiente evidencia en la literatura que sustente aplicar un análisis de este tipo para nuestro método.

Por otro lado, sí que existe una evidencia científica potente del valor y la utilidad de cuantificar la carga de calcio valvular aórtico con precisión, véase el desarrollo de este en la discusión.

De momento, aquí en los resultados, expondremos el análisis de la sensibilidad y especificidad de nuestro índice como predictor independiente de supervivencia en referencia al estudio multicéntrico de 794 pacientes, con un tiempo de seguimiento  $> 5$  años, publicado por Clavel y colaboradores, <sup>(35)</sup> que define un umbral por sexos de  $>1,274$  UA para la mujer y  $>2,065$  para el hombre de calcio valvular aórtico por TC.

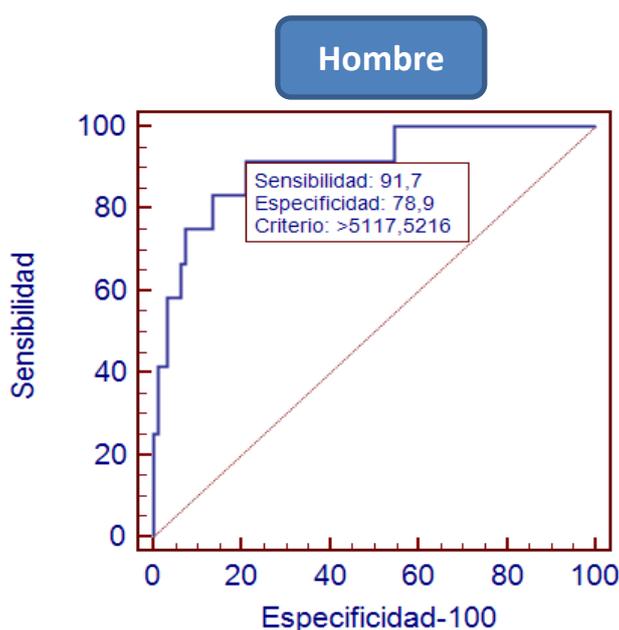


Figura 19: Curva ROC del Índice corregido de calcio para el umbral de supervivencia publicado por Clavel en el hombre.

Encontramos una sensibilidad del 91,7%, y una especificidad 78,9% en la detección de este umbral por el índice propuesto.

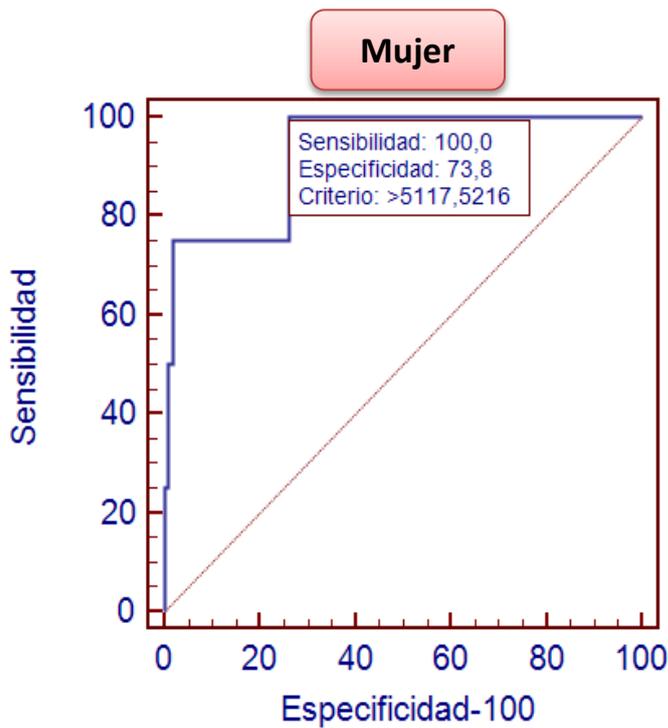


Figura 20: Curva ROC del Índice corregido de calcio para el umbral de supervivencia en la mujer propuesto por Clavel.

Observamos una sensibilidad del 100% y una especificidad 73,8% para el índice en la detección de la carga de calcio valvular aórtico predictor independiente de supervivencia.

Con la salvedad de que esto se trata de una extrapolación de los resultados obtenidos por otros autores, el índice corregido de calcio muestra capacidad de discriminar en ambos sexos, con excelente sensibilidad y especificidad, los pacientes con peor pronóstico.

Encontramos que el mejor punto de corte para esta discriminación sería 5117 mm<sup>2</sup>\*dB obtenidos por el índice corregido de calcio.

#### 4.3.3.3 Reproducibilidad del nuevo método

##### Variabilidad Interobservador

Entre los observadores se encontró un alto grado de consistencia entre las medidas de los diferentes observadores para el Índice corregido de calcio, como se detalla a continuación:

	CCI	Intervalo de confianza del 95 %
Medidas individuales <sup>a</sup>	0,6171	0,4286 a 0,7542
Medidas promedio <sup>b</sup>	0,7632	0,6000 a 0,8599

Tabla 11: Coeficiente de Correlación intraclase interobservadores para el índice corregido de calcio. Referencias a: Estima la fiabilidad de las valoraciones únicas. B: Estima la fiabilidad de promedios de k valoraciones.

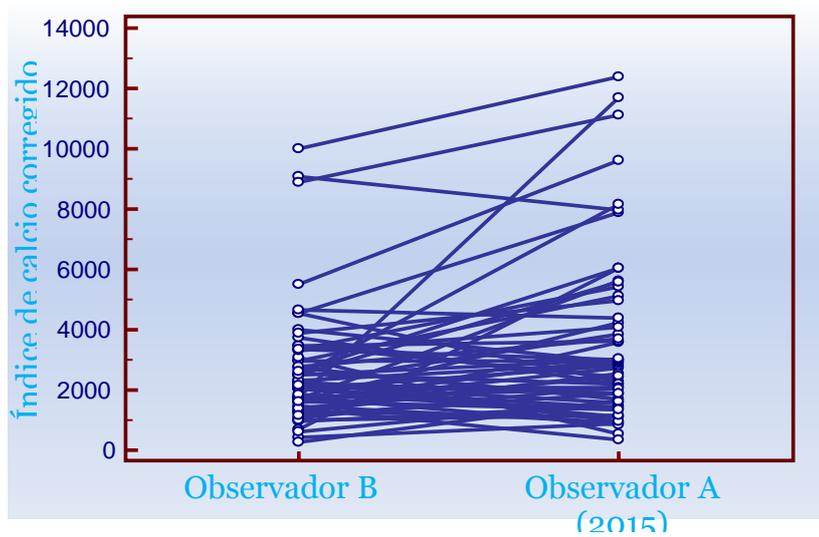
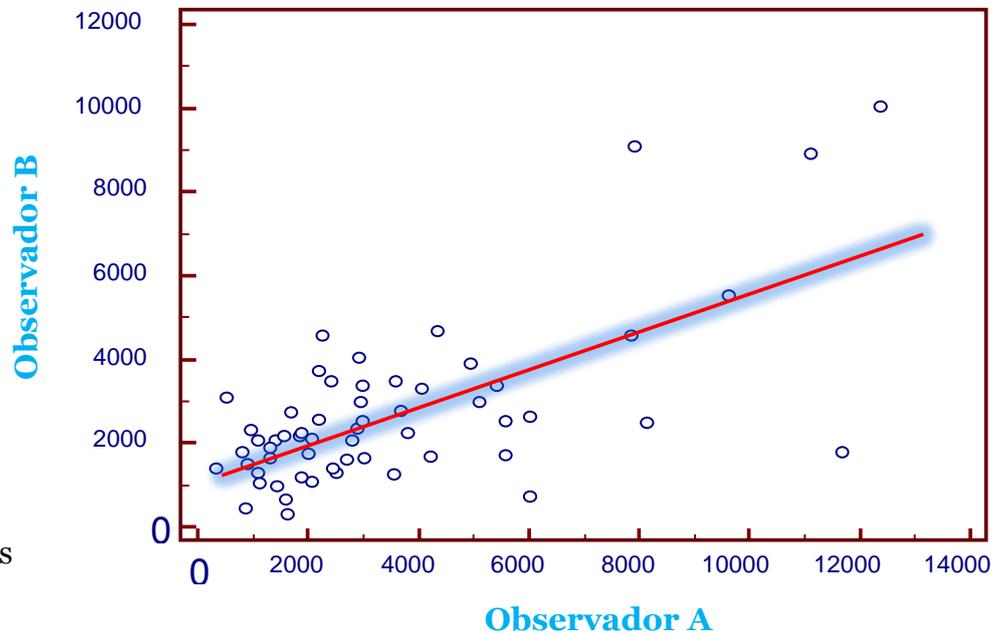


Figura 21:  
Gráfico de puntos múltiples de concordancia interobservador

Figura 22:  
Diagrama de dispersión de la recta de regresión entre los valores de los observadores



El coeficiente de correlación intraclase fue CCI= 0,7632 (IC 95% 0,60 a 0,8599)  $p < 0,01$ .

### Variabilidad Intraobservador

Para el mismo observador la consistencia fue también alta; con una correlación de CCI=0,667,  $p < 0,01$ , IC 95% 0,5081 a 0,7755.

	CCI	Intervalo de confianza del 95 %
Medidas individuales <sup>a</sup>	0,5012	0,3406 a 0,6333
Medidas promedio <sup>b</sup>	0,6677	0,5081 a 0,7755

Tabla 12: Coeficiente de Correlación intraclass intraobservador. Referencias a: Estima la fiabilidad de las valoraciones únicas. B: Estima la fiabilidad de promedios de k valoraciones.

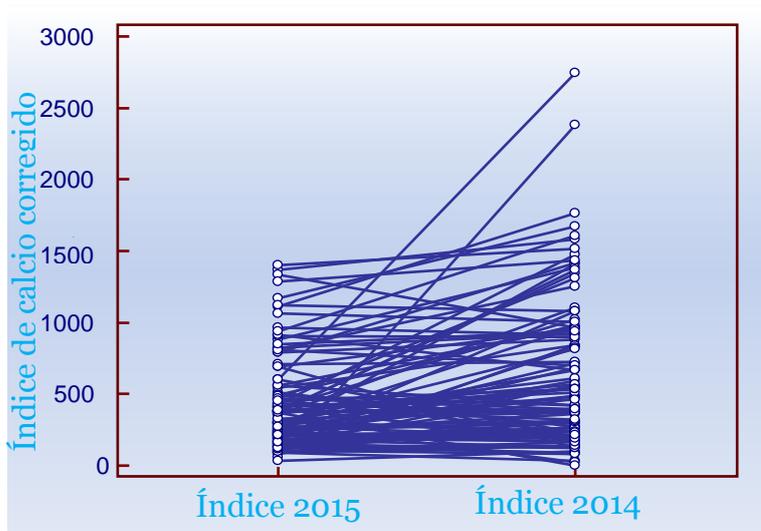
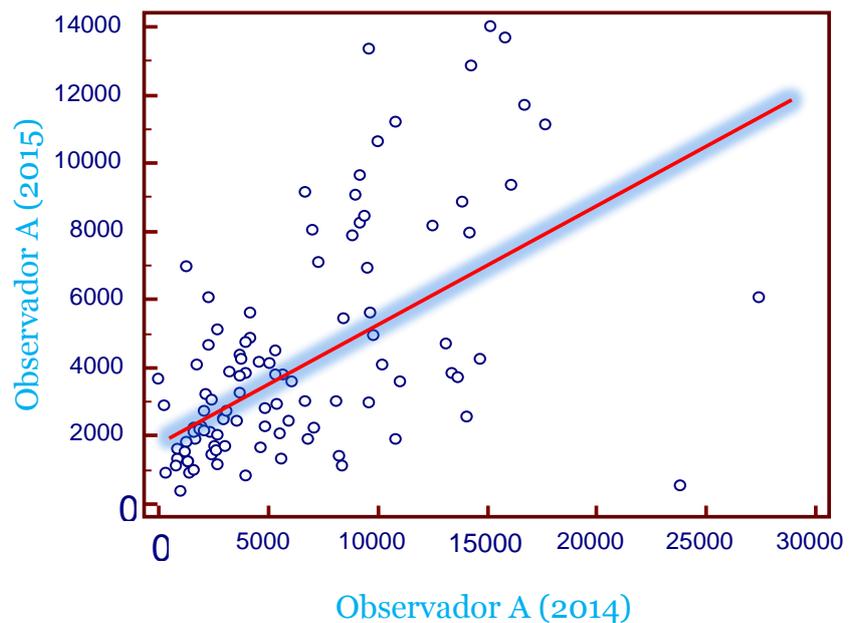


Figura 23: Gráfico de puntos múltiples de concordancia intraobservador. Referencias: Eje X: Observador A medidas en diferentes años, eje Y: Valores del índice corregido de calcio.

Figura 24: Diagrama de dispersión de la recta de regresión entre los valores para un mismo observador



## 5-DISCUSIÓN

La estenosis aórtica no es un no sólo una condición degenerativa de “uso y desgaste” que conduce al depósito de calcio dentro de la válvula como se concebía décadas atrás, por ser clínicamente evidente en edades avanzadas. Hoy existe un arsenal de evidencia científica que la define como un activo proceso biológico con mecanismos compartidos con la aterosclerosis, pero también con diferencias claves.

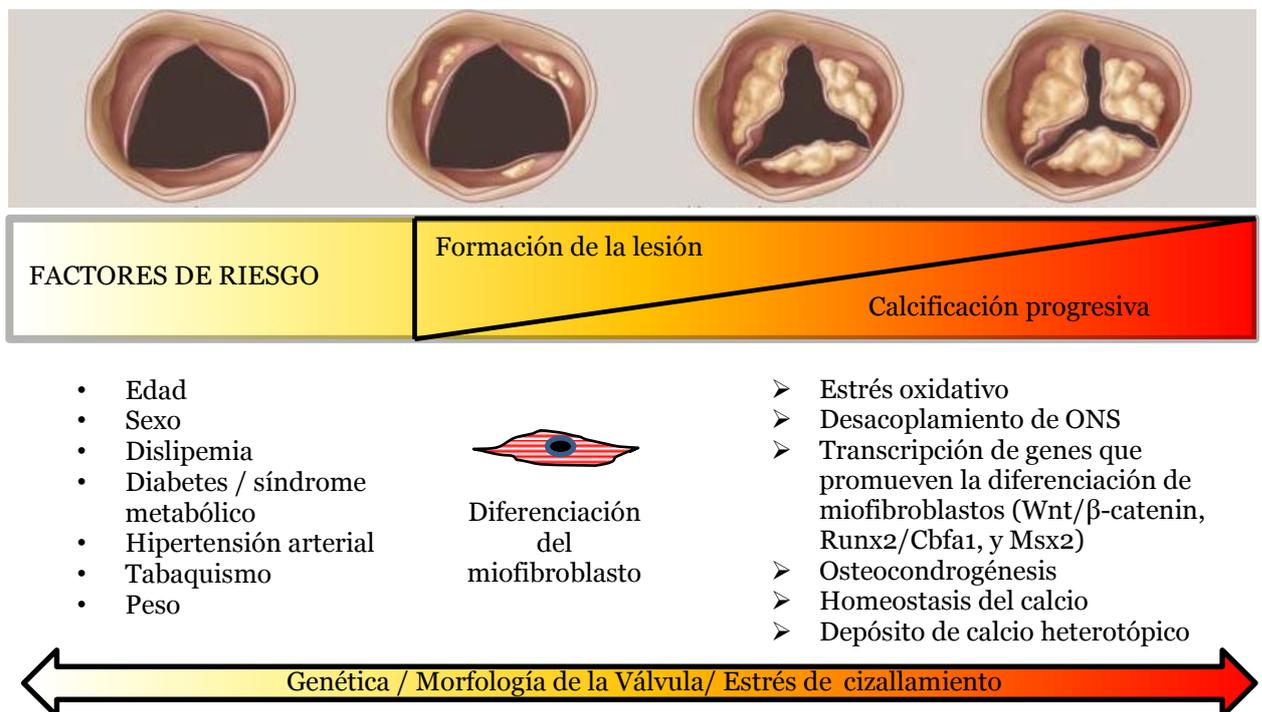


Figura 25. Esquema de potenciales mecanismos de la EVAC que conducen desde la esclerosis valvular aórtica al depósito de calcio valvular y la estenosis clínica. Factores de riesgo cardiovascular tradicionales serían promotores de la EVAC, en interacción con otros factores propios de la enfermedad como genéticos, morfología valvular (aorta bicúspide) y estrés de cizallamiento que afecta la raíz aórtica induciendo cambios sobre el endotelio de los velos aórticos y en su espesor tisular donde una serie de vías moleculares se activarían para inducir la diferenciación del miofibroblasto hacia un fenotipo calcificante.

ONS: Enzima óxido nítrico sintetasa. Adaptado de Owens y Otto <sup>(36)</sup>

La presencia y cuantificación del calcio valvular tiene importantes implicaciones diagnósticas y, con creciente evidencia, la cuantificación del calcio valvular aórtico provee un valor pronóstico incremental independientemente de la clínica y la valoración Doppler. <sup>(35)</sup>

En el 2004 Messika-Zeitoun y colaboradores publican su estudio en la revista *Circulation*; sobre las implicaciones clínicas de carga de calcio valvular aórtico determinado por TC. En este estudio se explica el comportamiento curvilíneo del depósito de calcio, tanto a nivel biológico, como en relación al área valvular aórtica y los parámetros hemodinámicos, es decir; ocurren pequeños decrementos del área a bajas cargas de calcio, mientras que se requiere alta carga de calcificación para la transición de moderada a severa estenosis aórtica. Utilizando esta relación curvilínea establecen en un umbral de  $>500$  UA como indicador de estenosis aórtica severa por ecocardiografía (AVA  $< 1\text{cm}^2$ ) con una sensibilidad del 100% y un umbral de  $>1100$  UA como óptimo operativamente (93% y 82% de sensibilidad y especificidad respectivamente) para detectar estenosis aórtica severa. Además definen la carga de calcio como predictor independiente (ajustado por edad, sexo, síntomas FE, AVA) de supervivencia libre de eventos con una tasa de aumento de riesgo de 1,06 cada incremento 100 UA en la válvula aórtica. <sup>(20)</sup>

Recientemente Clavel y colaboradores corroboran, la importancia de la carga de calcio como predictor de supervivencia, en un estudio en el que participan centros de centros de Europa y América, sobre 794 pacientes con diagnóstico de estenosis aórtica moderada a severa, definiendo un umbral de calcio valvular aórtico como predictor independiente de mortalidad más allá de los parámetros clínicos, ecocardiográficos e incluso del tratamiento médico o quirúrgico. Interesantemente se diferencia este umbral por sexos;  $>1,274$  UA para la mujer y  $>2,065$  para el hombre (sensibilidad del 86 y 89%, especificidad 89 y 80%, respectivamente para el umbral la mujer y del hombre respectivamente). <sup>(35)</sup>

Por otro lado, en 179 pacientes con ligera a severa estenosis valvular aórtica y FE conservada como en 49 con FE deprimida, Cueff y colaboradores establecieron un umbral de 1651 UA que correctamente clasificaba la estenosis aórtica como severa. El trabajo es particularmente interesante porque estudia pacientes con estenosis aórtica de bajo gradiente/bajo flujo, definido como  $AVA < 1 \text{ cm}$ ,  $FE \leq 40\%$  y gradiente medio  $\leq 40 \text{ mm Hg}$  clasificando con una sensibilidad y especificidad del 95% y 89% respectivamente, en estos pacientes, y similares datos de precisión diagnóstica en los de FE conservada. <sup>(37)</sup>

Existe suficiente evidencia para dar importancia a la cuantificación del calcio valvular aórtico, y creemos que contar con un método preciso y reproducible por ecocardiografía sería muy valioso en el cuidado del paciente.

Dada la prevalencia de la enfermedad valvular aórtica calcificada, el desarrollo de un método diagnóstico no invasivo capaz de predecir el futuro de la historia natural de la calcificación valvular y el tiempo óptimo para la cirugía valvular representaría un avance mayor.

En vista de los datos pronósticos que ofrece la presencia y cantidad de calcio en la válvula aórtica, disponer de un método más accesible e inocuo que la TC como herramienta fiable de investigación clínica en este contexto es de indudable interés.

Otra aplicación que podría explorarse eventualmente sería la estratificación de calcio valvular en la selección de pacientes idóneos para TAVI. <sup>(38,39)</sup>

Estas son las razones que motivan la realización de la presente tesis.

La ecocardiografía es la técnica de diagnóstico por imagen de elección en la aproximación a la EVAC, a diario informamos de forma subjetiva la carga de calcio en la válvula aórtica. Sin embargo la validez de esta “estimación visual” es incierta.

Mientras la Tomografía Computada obtiene, a través de cálculos derivados de las unidades Hounsfield, un score que determinan tanto una cuantificación estándar de calcificación en unidades Agatston y derivados, de modo que la precisión y reproducibilidad de la técnica la han convertido en el patrón oro para la cuantificación del CVA.

En esta tesis exploramos inicialmente la estimación visual por ecocardiografía frente a la TC.

La correlación entre la puntuación ecocardiográfica “tradicional” y la cuantificación de calcio valvular aórtico frente al score Agatston fue de 0,288 para un observador en formación, 0,369 para un ecocardiografista experto y se alcanza una correlación de 0,734 con fuerte experiencia en la clasificación visual del calcio valvular aórtico. La correlación frente al patrón oro, oscila desde débil a moderada-fuerte, lo que significa una precisión variable que puede llegar a ser aceptable con la experiencia específica en la clasificación. Esta variabilidad e imprecisión debería tenerse en cuenta tanto en la clínica como en investigación.

Además de ello, en el análisis de la varianza de la puntuación tradicional se observa una mantenida imprecisión en la clasificación de los grados de severidad de calcificación con respecto al patrón oro, y este importante aspecto no puede ser mejorado con una formación específica en la puntuación, que por otro lado, no es habitual en los gabinetes de ecocardiografía.

No obstante, en nuestra experiencia, se mantiene constante una cuestionable fiabilidad con Kappa de 0,35 para la correlación interobservador y de 0,55 intraobservador, inclusive hemos obtenido valores muy similares de pobre fiabilidad analizando 81 pacientes en otro estudio que realizamos <sup>(22)</sup>. No observamos que la puntuación visual que habitualmente usamos en los gabinetes de ecocardiografía sea reproducible, y es esta reproducibilidad el punto más débil del método.

La estimación visual es sensible pero poco específica. Veamos esto con un ejemplo en imágenes (los videos pueden encontrarse en el formato digital de la tesis):

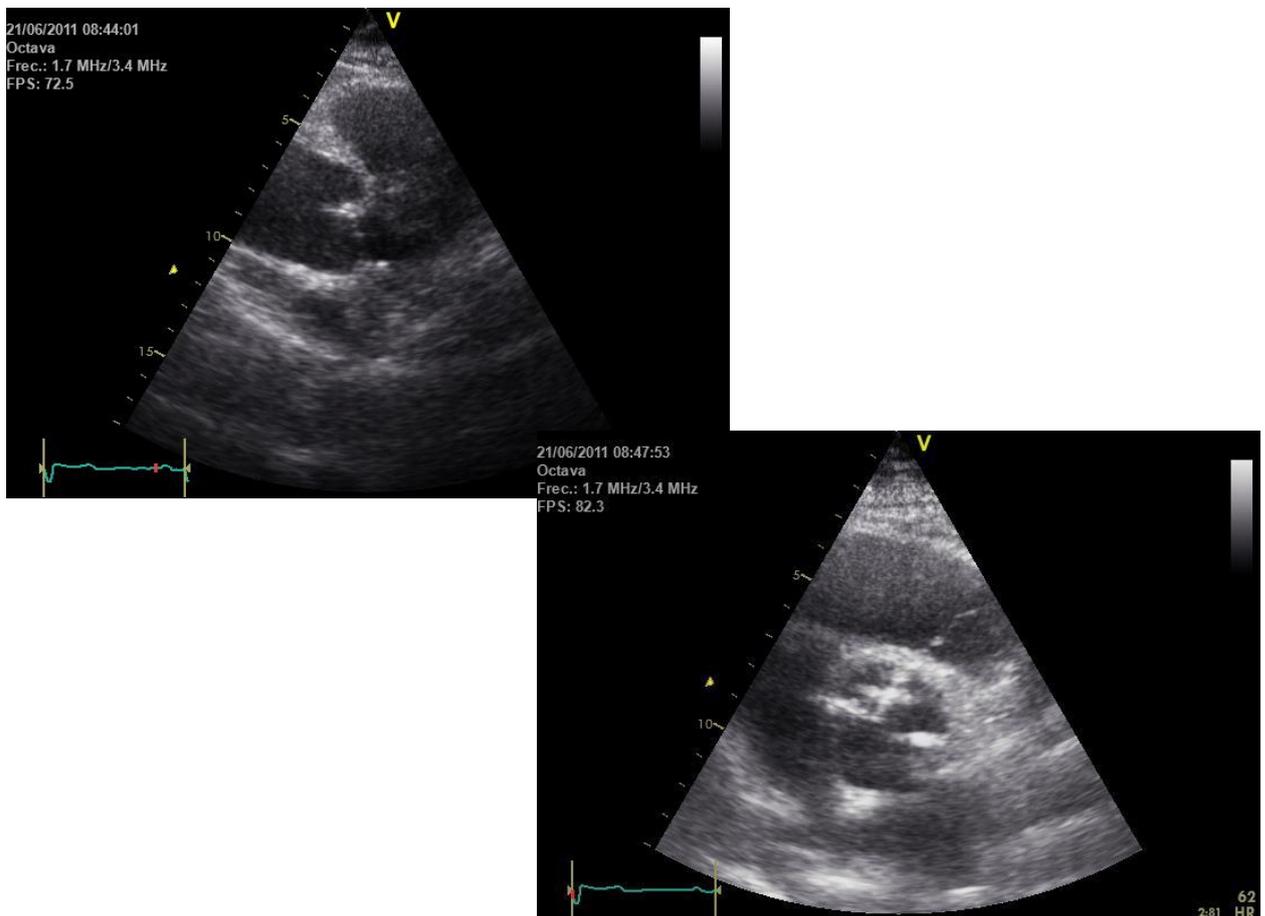


Figura 26: Imprecisión de la puntuación visual. Izquierda; eje largo VA B: Derecha eje corto VA. A este paciente se le asignó una puntuación visual tradicional de 3; moderada calcificación aórtica. Mientras la TC reveló una severísima calcificación valvular; 4800 UA. (Véase videos en tiempo real de ambos ejes en formato digital de la tesis)

Tras confrontar frente al TC la valoración ecocardiográfica más difundida, <sup>(21)</sup> hipotetizamos otra puntuación para la estimación visual por ecocardiografía, pensando que esos resultados iniciales podían deberse a que la clasificación tradicional no incluye fibrosis sin calcificación y a muchas otras circunstancias subjetivas que influyen durante el análisis visual de la ecocardiografía.

La nueva puntuación que proponemos añade un grado de estimación y mejora en la clasificación de los grupos de calcificación con respecto a la tradicional, por sus medias y dispersiones, al contrastarla con la TC, quizá producto de ofrecer un mayor espectro valores posibles al operador entrenado, pero al contrario de lo que pensábamos, no mejora la discriminación entre fibrosis y calcificación. La valoración subjetiva de las imágenes en modo B no permite esta distinción.

Además también muestra adolecer de precisión diagnóstica en la cuantificación del calcio valvular aórtico. Y lo más importante, muestra una cuestionable fiabilidad con correlaciones Kappa de 0,20 y Kappa 0,40 inter e intraobservador, respectivamente. Una vez más observamos que la gran debilidad de la estimación visual es su reproducibilidad, dejando en cuestionamiento su uso tanto clínico como en el campo de la investigación.

Concluimos que, en estos momentos, se trata de técnicas complementarias, tanto la valoración visual y de parámetros hemodinámicos por ecocardiografía, como la tomografía computada. Cada una aporta sus fortalezas y debilidades, que de forma integral nos permiten aproximarnos al problema del paciente.

La ecografía es una técnica ampliamente difundida, barata y segura. Las guías clínicas internacionales definen la severidad de la estenosis valvular aórtica en base a parámetros hemodinámicos ecocardiográficos: velocidad máxima, gradiente medio y área valvular aórtica. Mientras el uso de la técnica para la caracterización tisular se ha dejado de lado, con el desarrollo creciente de modernas tecnologías más costosas y menos disponibles como son la RMN y la TC.

En la literatura actual, el backscattering para la caracterización tisular de la válvula aórtica se limita a la esclerosis valvular aórtica en humanos <sup>(40)</sup> y para la calcificación valvular aórtica en modelos animales, con resultados prometedores, ya que además se ha mostrado capaz de guiar intervenciones terapéuticas, <sup>(41, 42)</sup> dada la alta y creciente prevalencia de la enfermedad valvular aórtica calcificada en la población occidental, esto tendría un impacto relevante.

A nuestro conocimiento no se encuentra publicado un estudio de cuantificación del calcio valvular aórtico por ecocardiografía que utilice esta técnica en humanos, a pesar de no representar un conflicto ético.

En nuestros análisis intermedios utilizamos diferentes datos del backscattering que fuimos combinando y descartando, hasta llegar a la conclusión de considerar el negro de la sangre dentro de la aurícula izquierda para calibrar el resultado de las regiones aparentemente calcificadas de la válvula aórtica por escala de grises. La utilización del negro en la calibración ha sido constantemente descrita en la literatura para el backscattering, y por otro lado nosotros estamos a favor de ello por ser equivalente a la calibración que se utiliza en la TC para determinar las unidades Hounsfield de las que deriva la cuantificación del calcio en unidades Agatston.

Luego, de estas regiones calcificadas de la válvula aórtica por ecocardiografía nos quedamos con el backscattering del punto aparentemente más calcificado, por ser representativo y por ser reproducible, al estar predeterminado el tamaño y forma del ROI. Además, elegimos el ROI trazado a mano alzada sobre toda la región calcificada, cuyo backscattering integrado es la resultante del promedio de cada pixel en la escala de grises que constituye el área, esta decisión en la elección del área también guarda un paralelo con la técnica de TC.

Fruto del análisis intermedio en la construcción de los índices, detectamos la necesidad de considerar la superficie calcificada para dar una idea cuantificable de la extensión de la calcificación en la válvula. Si bien esto mejora la precisión de los índices, en ecocardiografía corremos con desventaja frente a la tomografía, que para el análisis cuenta con detección automática de bordes y diversos cortes que dan el volumen de la calcificación en la válvula, mientras en la ecografía sólo contamos con un plano del eje corto.

Una vez elaborado cada razonamiento uno a uno, lo cuestionamos nuevamente frente a la estadística, para finalmente llegar al mejor método posible y además detectar los puntos de mejora a futuro, tal como expondremos más adelante.

En el análisis de correlación de cada uno de los componentes frente al Agatston valvular aórtico encontramos una débil correlación para el punto de máximo calcio en dB (ROI del área puntual de máxima ecogenicidad) con una  $r=0,29$ ; mientras que para el área calcificada en dB (ROI trazada sobre el área de aparente calcificación) presentó una  $r=0,46$ .

Tras la calibración de ambos componentes con el negro (sangre en la aurícula izquierda) se mejora la validez frente al Agatston, obteniendo una  $r=0,45$  para el punto calibrado y una  $r$  de  $0,47$  para el área. Si bien la calibración mejora los resultados de ambos componentes, dada la correlación inicial del punto como componente individual y el razonamiento expuesto previamente en el desarrollo de la tesis, preferimos utilizar el resultado de la escala de grises promedio de toda el área calcificada.

En la construcción del índice, utilizar la medida en 2D de la superficie calcificada aporta el concepto extensión de la calcificación y añade validez frente a la TC. De este modo con la fórmula simple: Superficie área calcificada en  $\text{mm}^2 \times (\text{Negro en dB} - \text{Área calcificada en dB})$  obtuvimos una aceptable correlación frente al patrón oro:  $r=0,5965$  ( $P < 0,0001$  IC 95%  $0,46$  a  $0,71$ ). Detectamos una pequeña mejora con la utilización de la constante 50 referida a la calibración, ya fundamentada en el razonamiento del método, es por ello que definimos el índice corregido de calcio (Superficie área calcificada en  $\text{mm}^2 \times ((50 + \text{Negro en dB}) \% 2) - \text{Área calcificada en dB}$ )

El análisis estadístico del coeficiente de correlación intraclase interobservador para el componente que llamamos negro (ROI de la sangre en aurícula izquierda) fue de  $0,82$ ; para la superficie en  $\text{mm}^2$  (área calcificada trazada manualmente)  $0,56$  y para los decibelios del área calcificada (promedio de decibelios en el área calcificada, también dibujada a mano alzada)  $0,83$ . El índice de área sin corregir mostró una consistencia de  $0,75$  y una concordancia de  $0,72$ .

La peor reproducibilidad del área a mano alzada sugiere que el índice final podría mejorarse notablemente con un sistema de detección automática de bordes o un software específico

De este análisis se desprende la alta reproducibilidad del backscattering. En ningún momento los observadores realizaron juntos el análisis postproceso para cegar el estudio, simplemente se siguió el protocolo escrito tal como describimos en el apartado de metodología de la presente tesis. La gran debilidad de la estimación visual en modo B, no es en absoluto compartida por el análisis del backscattering.

Por otro lado también se observa que, a pesar de ser tanto la superficie en mm<sup>2</sup> como los dB del área calcificada estimada dibujando ambas a mano alzada, el backscattering presenta una susceptibilidad menor a la variabilidad interobservador. Hipotetizamos que esto se debe a que la superficie en dB es un promedio de densidades de la escala de grises compensa la variabilidad, mientras que pequeños trazos diferentes en el modo 2D pueden producir importantes diferencias en el área medida. Mencionar además que el 2D permite el zoom que ambos observadores utilizaban en repetidas ocasiones para mejorar el trazo, mientras que el análisis del backscattering debió hacerse en imágenes tan pequeñas como las que enseñamos en las figuras de esta tesis.

El análisis del coeficiente de correlación intraclase de los componentes en las medidas de un mismo observador también fue interesante porque expuso para el “negro” un CCI de 0,90; para la superficie en mm<sup>2</sup> 0,34 y para los dB del área un CCI de 0,89, con una consistencia y concordancia de 0,45 para el índice no optimizado. Para interpretar estos resultados debemos tener presente que este observador se encontraba en formación al inicio de la tesis y al momento del análisis final alcanza experiencia específica (>300 repeticiones de las medidas) y experiencia general tanto en ecocardiografía (un año de formación, análisis de 12 ETT diarias durante el último mes en gabinete) y experiencia en TC en dos centros. Esta es la interpretación que damos a la variabilidad de medidas, que lógicamente en un principio eran pobres. Sin embargo el registro del backcattering

no mostró ser operador dependiente al nivel que lo es la ecografía con las medidas tradicionales.

Creemos que esto es otro punto fuerte a favor de una metodología derivada del backscattering.

Por otro lado, vemos más necesaria la implementación de una propuesta como la detección automática de bordes en sitios donde hay especialistas en formación y se quieren obtener buenos resultados.

Finalmente, el índice que llamamos índice corregido de calcio presenta correlación razonable ( $r=0,61$ ) con capacidad de discriminación de grados de calcificación valvular aórtica frente al patrón de referencia y buena reproducibilidad (CCI interobservador 0,76 e intraobservador 0,67). El desarrollo de este índice es coherente con el razonamiento técnico y operativo de la técnica y no fruto del ensayo-error de fórmulas empíricas.

Por el análisis de componentes, sabemos que esta fiabilidad es atribuible a la naturaleza del backscattering.

Para mejor comprensión presentamos resultados de ejemplos concretos de pacientes;

Figura 26: Puntuación visual, backscattering validados frente al resultado del TC. ETT Eje corto de válvula aórtica en telediástole-protosístole y mesosístole (véase video-tiempo real en formato digital de la tesis)

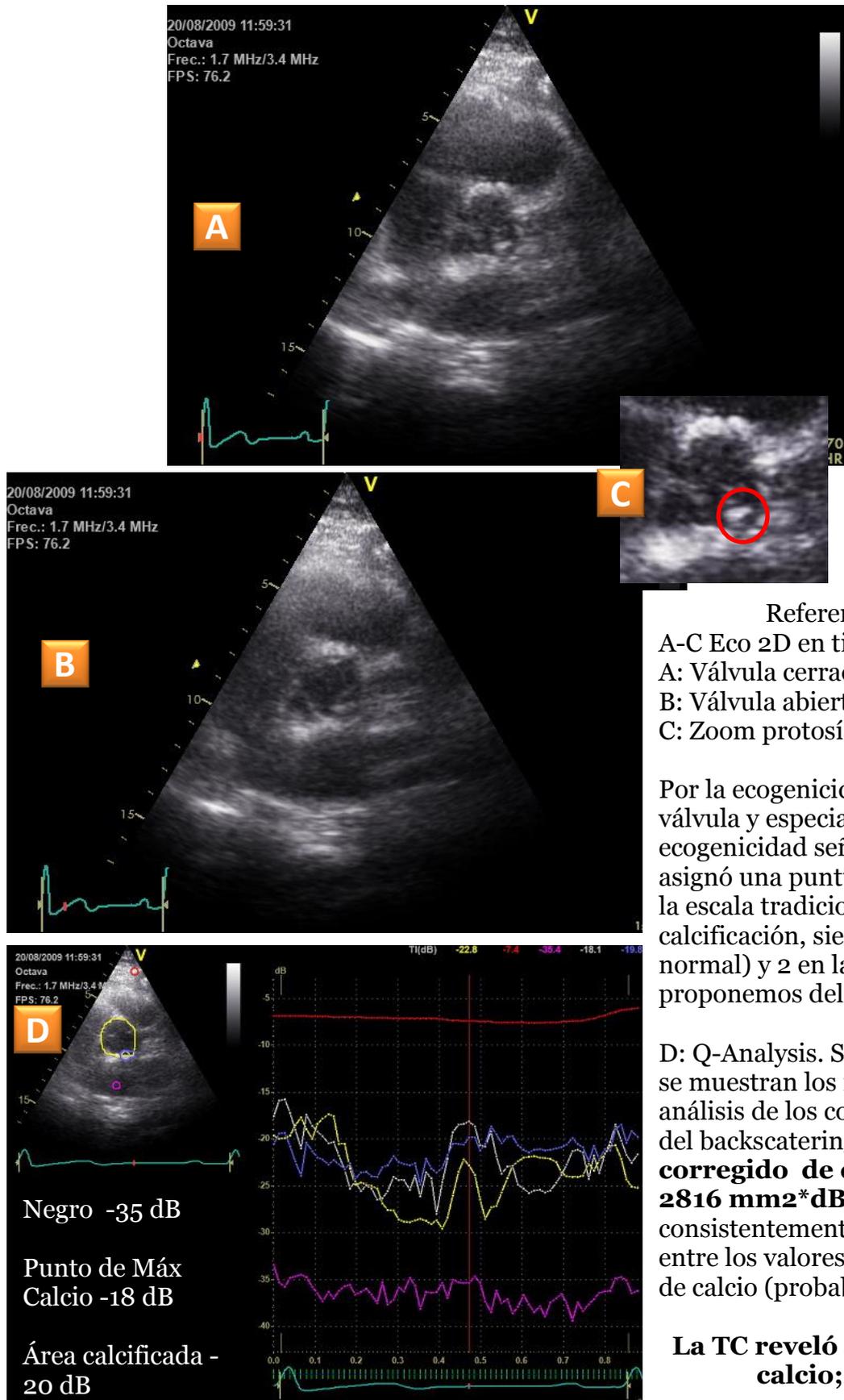


Figura 27: Resultados del backscattering a diferente carga de calcio valvular aórtico por TC



Calcio ausente:

Negro -20 dB  
 Punto de Máx Calcio -4 dB  
 Área calcificada -7 dB

**Índice corregido de calcio:  
 2835 mm<sup>2</sup>\*dB**

TC: 0 UA



Calcio ausente:

Negro -33 dB  
 Punto de Máx Calcio -18 dB  
 Área calcificada -21 dB

**Índice corregido de calcio  
 2817 mm<sup>2</sup>\*dB**

TC: 0 UA

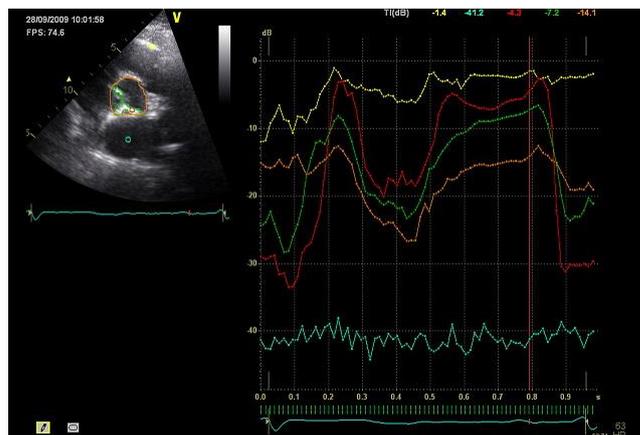


Ligera Calcificación:

Negro -40 dB  
 Punto de Máx Calcio -5 dB  
 Área calcificada -14 dB

**Índice corregido de calcio:  
 4687 mm<sup>2</sup>\*dB**

TC: 49 UA



Moderada Calcificación:

Negro -41 dB  
 Punto de Máx Calcio -4 dB  
 Área calcificada -7 dB

**Índice corregido de  
 calcio: 11320 mm<sup>2</sup>\*dB**

TC: 490 UA



Muy severa Calcificación:

Negro -40 dB  
 Punto de Máx Calcio -4 dB  
 Área calcificada -6 dB

**Índice corregido de calcio:  
 14279 mm<sup>2</sup>\*dB**

TC: 4887 UA)

### Limitaciones:

En nuestra muestra contamos con pocos pacientes con cero de calcio, al seleccionar aquellos en los que visualmente se observaba esclerosis valvular aórtica o calcificación ligera, a sabiendas, gracias a nuestra primer experiencia, que al contrastar con la TC se trataría muchas veces de calcio cero, dada la alta sensibilidad y poca especificidad de la estimación ecocardiográfica tradicional.

Un problema clave, en todo el estudio, es que no contamos con detección automática de bordes para el análisis ecocardiográfico, nos vimos obligados a crear nuestros índices dibujando a mano alzada sobre la imagen. Esa es la razón por la cual el punto de máximo calcio resultó más reproducible que el área a la luz del análisis estadístico, utiliza un punto de tamaño constante. Recordar que descartamos el índice derivado del punto por un proceso de razonamiento más que por resultados estadísticos.

Creemos que tuvimos un déficit en no establecer un protocolo escrito acerca de cómo hacer los dibujos a mano alzada.

Contar con detección de límites automatizada implicaría un ahorro de tiempo, y para nosotros los cardiólogos clínicos esto es muy importante. Además nos pondría en igualdad de condiciones frente al análisis de la TC.

Nuevamente, el resultado sería más robusto aún si contásemos con la detección automática de bordes también para el backscattering, además de aportar una más rápida obtención. En más, creemos que se podrían perfeccionar ambos puntos si contásemos con un software que realice el análisis de escala de grises sobre el área definida en mm<sup>2</sup>, o en su defecto repita el diseño utilizado en el 2D para la superficie en mm<sup>2</sup> en el Q análisis para los dB del área, tarea que procuramos realizar de forma manual en nuestro estudio.

Otra debilidad es que 65 pacientes de la muestra se analizaron con un tomógrafo Somaton Sensation 64 de Siemens y 42 con un escáner LightSpeed VCT XT 64 coronas de General Electric, luego aproximadamente un tercio de la muestra se analizó con un equipo Vivid 7 y dos tercios con equipos Vivid 9, ambos modelos de General Electric. Esto podría afectar los resultados del análisis de las dos técnicas, aunque creemos que en el caso del CT tiene una influencia relativa, dado que es comúnmente aceptado el valor de la medida independientemente del fabricante. Para los ecógrafos se trata de las mismas plataformas de la misma empresa, pero con mejoras y upgrades en el 9, que tampoco pensamos que influyeran en demasía en el resultado final.

Luego, a pesar de ser un criterio de exclusión en la selección, algunos pacientes presentaban fibrilación auricular al momento de la tomografía, lo que podría afectar el análisis postproceso de las imágenes por TC.

Más allá de las limitaciones, desde nuestro punto de vista; consideramos entre los puntos fuertes del estudio se encuentran ser hecho por cardiólogos clínicos para los cardiólogos clínicos, no se trata de una situación experimental controlada, es importante mencionar que las imágenes fueron adquiridas sin protocolizar las ganancias, las velocidades de fotogramas, etcétera (Véase figura 28). Simplemente se trataba de pacientes y ecografías habituales, la aplicación clínica es directa.

Nuestra propuesta se podría utilizar a diario en el laboratorio de ecocardiografía, sin someter al paciente a la radiación que supone la TC.

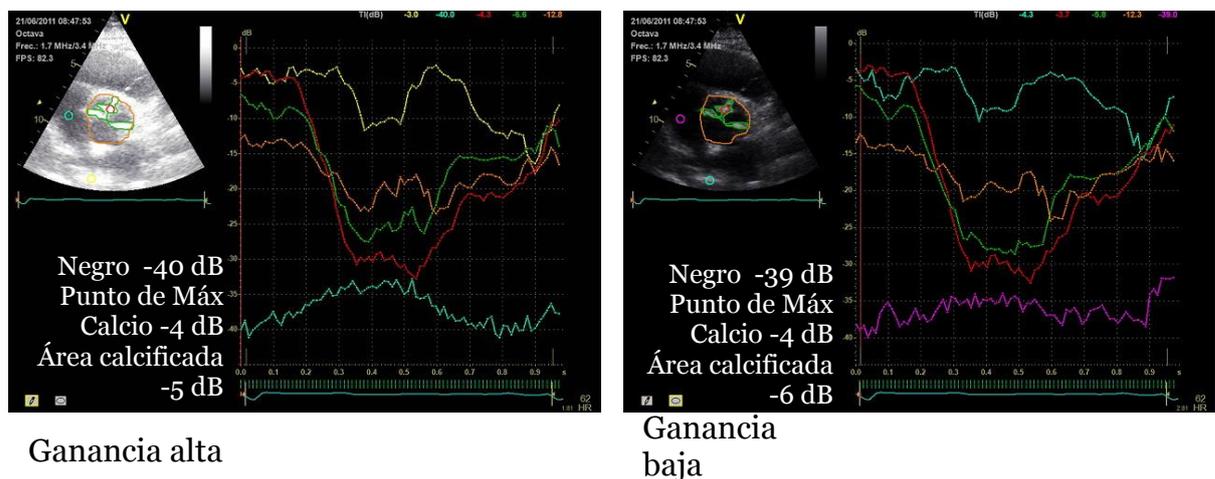
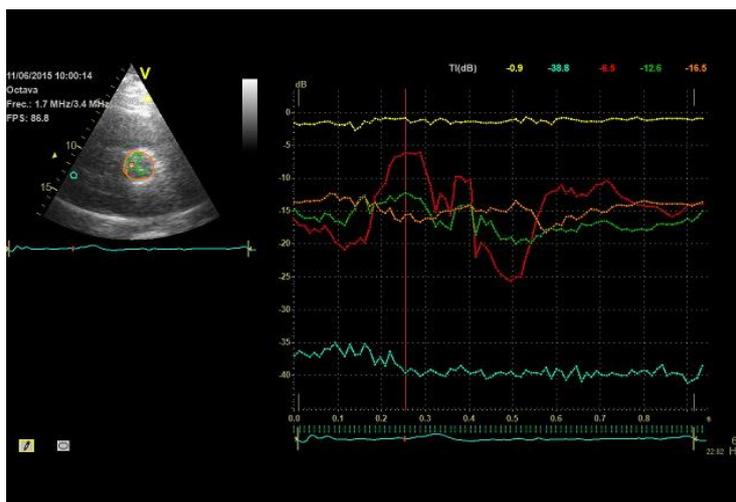


Figura 28: Resultados de backscattering según la ganancia. Aunque no fue un objetivo de este trabajo valorar el comportamiento del backscattering bajo diferentes ajustes, colateralmente observamos que se comporta de forma independiente de la ganancia, por lo menos en el postproceso. Una debilidad del estudio es que no fue posible establecer un protocolo de adquisición porque se analizaban pacientes que acudían por indicación médica al gabinete y luego se incorporaban al análisis si consentían en participar.



Negro -39 dB  
 Punto de Máx Calcio -5 dB  
 Área calcificada -12 dB

Frame Rate 86,8 FPS

Figura 29: Resultados de backscattering en un paciente con mala ventana que dificultaba el análisis de la estimación visual, sin embargo los resultados del backscattering fueron congruentes. No fue un objetivo del estudio analizar estos pacientes, pero se observó independencia de la ventana acústica de nuestros índices.

## 6-CONCLUSIONES

---

La presente tesis explora en profundidad los métodos ecocardiográficos habituales de cuantificación del calcio valvular aórtico y provee un nuevo método de cálculo sencillo para el día a día en el gabinete, derivado del backscattering.

Detectamos una baja fiabilidad de la estimación visual por ecocardiografía con pobre discriminación entre los grados de calcificación valvular aórtica e inclusive entre ausencia y presencia de calcificación.

Construimos un método de estimación del calcio valvular aórtico que integra el análisis del backscattering con la extensión de la calcificación valvular aórtica en una fórmula sencilla, con ello logramos mejorar la fiabilidad de la estimación de la calcificación y potenciamos la correlación de la escala de grises frente al patrón de referencia.

Finalmente el método obtenido muestra ser válido frente al patrón oro y presenta un excelente perfil de reproducibilidad.

Conocemos que el método que proponemos es mejorable tanto en validez como en reproducibilidad a través un software específico lo que abre la puerta a desarrollos y patentes.

Hemos detectamos varios puntos de mejora del método a nivel de la precisión diagnóstica para ser trabajados.

Inclusive nos animamos a dar un valor de nuestro índice como indicador pronóstico en base a la evidencia actual y pendiente de los resultados de supervivencia de nuestra muestra.

Son múltiples las proyecciones de aplicaciones para el nuevo método:

- 1.- Herramienta de investigación
- 2.- Análisis prospectivo de cohortes: análisis de supervivencia y resultados, intervenciones con fármacos, dietas o suplementos como fitatos o vitamina D.
- 3.- Estratificación clínica: grados de calcificación y evolución de estenosis aórtica, valor añadido en indicación de cirugía sin estenosis severa, distinción en estenosis aórtica de baja gradiente verdadera
- 4.- Estratificación técnica: selección de pacientes TAVI

Todo ello sin suponer la exposición a radiación, con un bajo coste y la amplia disponibilidad de la ecocardiografía.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

- 1- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG and Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006; 368: 1005-11.
- 2- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003; 24 (13):1231-43.
- 3-Rossi A, Gaibazzi N, Dandale R, Agricola E, Moreo A, Berlinghieri N, Faggiano P. Aortic valve sclerosis as a marker of coronary artery atherosclerosis: a multicenter study of a large population with a low prevalence of coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2014; 172 (2), 364-7.
- 4- Bustamante-Munguira J, Centella T, Hornero F. Cirugía cardiovascular en España en el año 2013. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. 2014; 21(4):271-285
- 5-Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Knut Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart*. 2013; 99:396-400
- 6- Demer LL, Tintut Y. Mineral exploration: search for the mechanism of vascular calcification and beyond the 2003 Jeffrey M. Hoeg Award lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(10), 1739-1743
- 7- Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. *Circulation*. 2011; 124(16):1783-91
- 8- Panelo M, Prieto R, Grases F, Fernandez-Palomeque C. Phytate (IP6) and age-related cardiovascular calcification. *European Heart Journal* 2015; 36 (Abstract Supplement), 983
- 9- Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, Kerr KF, Pechlivanis S, et al. CHARGE Extracoronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013; 368(6):503-12.
- 10- Kutikhin AG, Yuzhalin AE, Brusina EB, Ponasenko AV, Golovkin AS, Barbarash OL. Genetic predisposition to calcific aortic stenosis and mitral annular calcification. *Mol Biol Rep*. 2014;41(9):5645-63.
- 11- Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP, Otto CM. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic

Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation*. 2011; 124(16):1783-91.

12- Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis. *The Skeleton Key*. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 561–77

13- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ and Siscovick DS. Association of aorticvalve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*. 1999; 341:142-7

14- Otto CM. Calcific aortic stenosis: time to look more closely at the valve. *N Engl J Med*. 2008; 359:1395–1398

15- Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart*. 2005; 91(11): 1389–1393.

16- Otto CM. Why is aortic sclerosis associated with adverse clinical outcomes? *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:176-8

17- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD. 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.

18- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-32

19-Budoff MJ, Takasu J, Katz R, Mao S, Shavelle DM, O'Brien KD, Kronmal R. Reproducibility of CT measurements of aortic valve calcification, mitral annulus calcification, and aortic wall calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Academic Radiology*. 2006; 13(2), 166–72

20- Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Detaint D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Breen JF, Scott C, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2004; 110(3):356-62.

21- Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000; 343:611–617

22- Panelo M, Fernandez Palomeque C, Ramis M, Rotger F. Estudio para la validación de la puntuación ecocardiográfica de Rosenhek en la válvula aórtica. En: XXXII Reunión de la sección de imagen cardíaca de la sociedad española de cardiología; Córdoba 14-16 de Marzo de 2013

23- Rosenhek R, Klaara U, Schemper M, Scholtena C, Hegera M, Harald G, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *European Heart Journal* 2004; 25, 199–205

- 24- Corciu AI, Siciliano V, Poggianti E, Petersen C, Venneri L, Picano E. Cardiac calcification by transthoracic echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2010; 142:288–295
- 25- Kaplan S, Aronow WS, Lai H, Dilmanian H, Deluca AJ, Weiss MB, Belkin RN. Patients with echocardiographic aortic valve calcium or mitral annular calcium have an increased prevalence of moderate or severe coronary artery calcium diagnosed by cardiac computed tomography. *Int J Angiol.* 2007; 16(2):45-6
- 26- Yousry M, Rickenlund A, Petrini J, Gustavsson T, Prah U, Liska J, et al. Real-time imaging required for optimal echocardiographic assessment of aortic valve calcification. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012; 32(6):470-5
- 27- Yousry M, Rickenlund A, Petrini J, Jenner J, Liska J, Eriksson P, Franco-Cereceda A, Eriksson MJ, Caidahl K. Aortic valve type and calcification as assessed by transthoracic and transoesophageal echocardiography. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2015; 35(4):306-13
- 28- Lacalzada J, de la Rosa A, Jiménez JJ, Juárez R, Barragán A, Blanco G, et al. Prognostic Value of Echocardiographic-Derived Calcium Index in Coronary Artery Disease Diagnosed by 64-Multidetector Computed Tomography. *Echocardiography.* 2012;29:1120-1127
- 29- Gaibazzi N, Rossi A, Faggiano P. Ultrasound cardiac calcium assessment. *Heart.* 2014; 100(12):988
- 30- Asbjørn Støylen, Basic ultrasound, echocardiography and Doppler for clinicians. NTNU Norwegian University of Science and Technology. January 2015
- 31- Pérez JE, Miller JG, Holland MR, Wickline SA, Waggoner AD, Barzilai B, Sobel BE. Ultrasonic tissue characterization: integrated backscatter imaging for detecting myocardial structural properties and on-line quantitation of cardiac function. *Am J Card Imaging.* 1994; 8(2):106-12.
- 32- Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, Ito Y, Kunishima A, Arai M, Nishigaki K, Takemura G, Morita N, Minatoguchi S, Fujiwara H. Noninvasive quantitative tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter: comparison between histology and integrated backscatter images. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(2):486-92.
- 33- Naito J, Masuyama T, Mano T, Yamamoto K, Doi Y, Kondo H, Hori M, Shiba A, Murakami K, Shimura T, et al. Validation of transthoracic myocardial ultrasonic tissue characterization: comparison of transthoracic and open-chest measurements of integrated backscatter. *Ultrasound Med Biol.* 1995; 21(1):33-40
- 34- Wrixon AD et al. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP.* 2007; 37(2-4):1-332.

- 35- Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1202–13.
- 36- Owens DS, Otto CM. Is it time for a new paradigm in calcific aortic valve disease? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2 (8):928-30. )
- 37- Cueff C, Serfaty JM, Cimadevilla C, Laissy JP, Himbert D, Tubach F, Duval X, Jung B, Enriquez-Sarano M, Vahanian A, Messika-Zeitoun D.. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart*. 2011; 97:721–6.
- 38- Haensig M, Lehmkuhl L, Rastan AJ, Kempfert J, Mukherjee C, Gutberlet M, Holzhey DM, Mohr FW. Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41(6):1234-40
- 39- Colli A, Gallo M, Bernabeu E, D'Onofrio A, Tarzia V, Gerosa G. Aortic valve calcium scoring is a predictor of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012; 1(2):156-9.
- 40- Ngo D, Wuttke R, Turner S, Marwick T, Horowitz J. Quantitative Assessment of Aortic Sclerosis Using Ultrasonic Backscatter. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17:1123-30)
- 41-Roosens B, Bala G, Droogmans S, Hostens J, Somja J, Delvenne E, Schiettecatte J, Delvenne P, Caveliers V, Lahoutte T, Van Camp G, Cosyns B. Echocardiographic integrated backscatter for assessing reduction of aortic valve calcifications by R-568 in a rat model of chronic kidney disease. *Ultrasound Med Biol*. 2013; 39(11):2075-83.
- 42-Roosens B, Bala G, Gillis K, Remory I, Droogmans S, Somja J, Delvenne E, De Nayer J, Schiettecatte J, Delvenne P, Lancellotti P, Van Camp G, Cosyns B. Echocardiographic integrated backscatter for detecting progression and regression of aortic valve calcifications in rats. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013; 26; 11:4.