

La capacidad diagnóstica del examen físico en la estenosis valvular aórtica

Diagnostic Ability of Physical Examination in Aortic Valve Stenosis

JORGE I. PARRAS, JOSÉ M. ESCALANTE, JUAN M. LANGE

RESUMEN

Introducción: El examen físico es fundamental para detectar estenosis aórtica, pese a lo cual son pocos los datos actuales disponibles.

Objetivos: Evaluar la capacidad diagnóstica del examen físico, el acuerdo entre observadores de los signos y establecer un puntaje que permita identificar estenosis aórtica grave.

Material y métodos: Se incluyeron 100 pacientes. Previo a la realización del estudio ecocardiográfico, dos cardiólogos evaluaron en forma independiente los signos del examen físico de la estenosis aórtica. Se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, acuerdo entre observadores y mediante análisis de área bajo la curva se construyó un puntaje para predecir estenosis aórtica grave.

Resultados: El primer ruido hipofonético y la forma creciente-decreciente del soplo tuvieron una sensibilidad mayor del 90% con una especificidad menor del 70%.

El segundo ruido ausente, el acmé telesistólico del soplo y la presencia de un pulso *parvus-tardus* tuvieron especificidades mayores del 95% pero sensibilidades menores del 50%.

El acuerdo fue moderadamente bueno en la mayoría de los criterios, con la excepción de la forma y la intensidad del soplo, en los que fue bajo. El puntaje conformado por ruidos cardíacos hipofonéticos/ausentes, duración del soplo holosistólico, pulso carotídeo *parvus-tardus* e intensidad 3 o 4 del soplo fue el que mostró mejor área bajo la curva.

Conclusiones: Los hallazgos del examen físico son poco sensibles pero específicos. El acuerdo de los signos clínicos de gravedad es moderadamente bueno. Un puntaje de obtención simple permite identificar adecuadamente a pacientes con estenosis aórtica grave.

Palabras clave: Estenosis valvular aórtica - Diagnóstico - Ecocardiografía

ABSTRACT

Background: Physical examination is essential to detect aortic stenosis but there is scarce information currently available.

Objectives: The goal of this study is to evaluate the diagnostic yield of physical examination, the interobserver agreement of clinical signs, and to establish a score to identify severe aortic stenosis.

Methods: One-hundred patients were included in the study. Before echocardiographic evaluation, two cardiologists independently evaluated the clinical signs of the physical examination in aortic stenosis. Sensitivity, specificity, and inter-observer agreement were calculated, and the area under the curve was analyzed to develop a score for predicting severe aortic stenosis.

Results: The decreased intensity of the first heart sound and the crescendo-decrescendo shape of the murmur had sensitivity >90% and specificity <70%.

The specificities of an absent second sound, a murmur that peaks later in systole and the presence of a *parvus et tardus* pulse were >95%, but the sensitivities were <50%.

Inter-observer agreement was good for most criteria, except for murmur shape and intensity. The best area under the curve was achieved by the score composed of heart sounds of decreased or absent intensity, duration of the holosystolic murmur, *parvus et tardus* carotid pulse and a grade 3-4 systolic murmur.

Conclusions: Physical examination findings have low sensitivity but good specificity. Inter-observer agreement of clinical signs of severity was moderately good. Correct identification of patients with severe aortic stenosis can be achieved using a simple score.

Key words: Aortic Valve Stenosis - Diagnosis - Echocardiography

Abreviaturas

EAG Estenosis aórtica grave

R1 Primer ruido

R2 Segundo ruido

RV Razón de verosimilitud

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:201-207. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i3.5680>

Recibido: 21/12/2014 - Aceptado: 11/02/2015

Dirección para separatas: Dr. Jorge I. Parras - Instituto de Cardiología de Corrientes. Bolívar 1334 - (3400) Corrientes, Argentina - e-mail: jorgeparras@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La estenosis valvular aórtica es la enfermedad valvular más frecuente en la población adulta y es probable el aumento de su prevalencia en un futuro próximo. (1) El examen físico sigue siendo clave para la sospecha diagnóstica en pacientes con síntomas o sin ellos.

Existen muy pocos datos estadísticos acerca de la capacidad diagnóstica del examen físico en la estenosis valvular aórtica y del acuerdo interobservador para los distintos signos. Por otra parte, la epidemiología de esta valvulopatía ha cambiado a nivel mundial debido a varios factores, entre los que se encuentran la disminución de la etiología reumática, el aumento de las comorbilidades como, entre otras, la obesidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la hipertensión arterial. (2) Todo lo anterior puede afectar potencialmente los hallazgos del examen físico y, por lo tanto, justificarían su reevaluación. Por último, la recomendación actual del método diagnóstico es el ecocardiograma Doppler; a pesar de esto, muchos de los datos disponibles acerca del examen físico están basados en estudios que usaron métodos invasivos para la identificación de estos pacientes.

Este estudio se realizó con el objetivo de evaluar la sensibilidad y la especificidad de los distintos criterios clínicos de gravedad para identificar estenosis aórtica grave (EAG), evaluar el acuerdo entre observadores en los criterios clínicos de gravedad y establecer un puntaje que identifique mejor la EAG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 100 pacientes ambulatorios evaluados por médicos especialistas en cardiología derivados para la realización de un ecocardiograma Doppler por haberse auscultado un soplo sistólico aórtico.

Se excluyeron los pacientes portadores de prótesis valvulares en cualquier ubicación y de otra enfermedad valvular de gravedad mayor que leve. También se excluyeron pacientes con estenosis subvalvular o supravalvular aórtica.

Previo a la realización del ecocardiograma Doppler, dos médicos cardiólogos en forma independiente y utilizando un formulario estandarizado evaluaron la presencia de los siguientes criterios clínicos de gravedad de la estenosis aórtica:

- Intensidad del soplo de acuerdo con la clasificación de Levine de 1 a 6.
- Alteración en el primer ruido (R1) y el segundo ruido (R2) cardíacos: normal, hipofonético o ausente.
- Duración del soplo: ocupa parcial o totalmente la sístole.
- Forma del soplo: en forma creciente-decreciente o de otra forma.
- Acmé del soplo: en la protosístole, la mesosístole o la telesístole.
- Irradiación: hacia el cuello, el ápex o sin irradiación.
- Presencia o ausencia del latido apexiano, evaluado con el paciente en decúbito lateral izquierdo.
- En caso de estar presente el latido apexiano, su ubicación: normal o desplazado, y su característica: muscular sostenido u otro.
- A nivel carotídeo, el pulso arterial se clasificó como *parvus-tardus* u otro.

Finalmente, cada evaluador clasificó los hallazgos en: estenosis aórtica leve, moderada o grave.

Todos los pacientes tenían tensión arterial normal en el momento del estudio.

Inmediatamente luego se realizó en todos los pacientes un ecocardiograma Doppler completo de acuerdo con las recomendaciones conjuntas de las Sociedades Americana y Europea de Ecocardiografía. (3, 4)

Se registraron la velocidad aórtica máxima, el área valvular aórtica estimada por ecuación de continuidad y el gradiente medio.

La estenosis aórtica se clasificó de acuerdo con el área valvular en:

- Grave: menos de 1 cm².
- Moderada: entre 1 y menos de 1,5 cm².
- Leve o esclerosis: 1,5 cm² o mayor.

Se incluyeron 20 pacientes adicionales como una cohorte de validación de los hallazgos de los primeros 100 pacientes.

Análisis estadístico

Se utilizaron la prueba de la *t* de Student o ANOVA para comparar las medias de distintas variables del ecocardiograma entre las categorías de los signos del examen físico estudiados.

La asociación estadística entre los signos físicos y la presencia de estenosis aórtica se evaluó con la prueba de chi cuadrado. Se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud de los distintos criterios para identificar EAG. El acuerdo interobservador de los distintos criterios y de la interpretación final se evaluó por análisis de kappa. Se evaluaron distintos puntajes integrando los criterios para diagnosticar EAG mediante análisis de la curva ROC. El mejor puntaje se validó en la cohorte adicional de 20 pacientes.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21. Para el análisis y comparación de las curvas ROC se usó Medcalc versión 9.

RESULTADOS

Los 100 pacientes incluidos tenían una edad promedio de 66 ± 13 años. El 51% era de sexo femenino. El 16% tenía síntomas. En el 95% de los casos la etiología de la estenosis se consideró de origen degenerativo.

El resto de las características clínicas se resumen en la Tabla 1.

De acuerdo con el área valvular aórtica, hubo 21 pacientes con EAG, 28 con estenosis moderada y 51 con estenosis leve/esclerosis aórtica (sin gradiente significativo). La fracción de eyección promedio fue del $64\% \pm 9\%$. El resto de las variables ecocardiográficas se detallan en la Tabla 2.

Los valores de velocidad máxima y gradiente medio fueron característicos de la correspondiente gravedad de la estenosis (Tabla 3).

Evaluación de los criterios clínicos

La evaluación clínica se realizó en todos los pacientes.

De los criterios evaluados, solo la presencia de latido apexiano y su ubicación no estuvieron asociados estadísticamente con EAG.

Del resto de los criterios del examen físico para predecir EAG, tuvieron una sensibilidad mayor del

90% el R1 hipofonético o ausente y la forma creciente-decreciente del soplo, pero con una especificidad menor del 70%.

El R2 hipofonético o ausente, el acmé telesistólico del soplo y la presencia de un pulso *parvus-tardus* en la carótida tuvieron especificidades mayores del 95% pero a expensas de sensibilidades menores del 50%.

Tabla 1. Características clínicas

Característica	Valor
Edad, años, media (DE)	66 (13)
Peso, kg, media (DE)	79 (16)
Talla, cm, media (DE)	164 (10)
IMC, media (DE)	29,3 (5,1)
Superficie corporal, m ² , media (DE)	1,89 (0,25)
Sexo femenino, %	51
Hipertensión, %	79
Tabaquismo, %	10
EPOC, %	2
Diabetes, %	22
Infarto previo, %	8
CRM previa, %	1
ICP previa, %	6
Síntomas, %	16

DE: Desviación estándar. IMC: Índice de masa corporal. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. ICP: Intervención coronaria percutánea.

Tabla 2. Características ecocardiográficas

Variable	Valor media (DE)
Diámetro aurícula izquierda, mm	42 (6)
Diámetro diastólico ventricular, mm	47 (7)
Diámetro sistólico ventricular, mm	29 (7)
Septum, mm	12 (2)
Pared posterior, mm	12 (2)
Volumen diastólico, mm	94 (33)
Volumen sistólico, mm	35 (22)
Fracción de eyección, %	64 (10)

Tabla 3. Características ecocardiográficas de acuerdo con la gravedad de la estenosis valvular aórtica

	Grave (n = 21) media (DE)	Moderada (n = 28) media (DE)	Leve (n = 51) media (DE)
Área valvular, cm ²	0,64 (0,17)	1,22 (0,14)	1,61 (0,1)
Velocidad máxima, m/s	4,7 (0,7)	3,3 (0,5)	2,6 (0,3)
Gradiente medio, mm Hg	59 (16)	27 (10)	16 (4)

Con respecto a la intensidad del soplo, se registraron soplos de intensidad 1 a 4. La intensidad 3 o mayor tuvo una de las mejores combinaciones de sensibilidad y especificidad (95,2% y 63,3%, respectivamente).

La interpretación final del observador para diagnosticar EAG tiene una sensibilidad de 42,9% con una especificidad alta, del 97,5%.

Cuando se consideran los mismos criterios para identificar estenosis aórtica moderada o grave, ninguno de los mencionados supera el 90% de sensibilidad. Sin embargo, tienen más del 90% de especificidad el R2 ausente, el soplo holosistólico, el acmé telesistólico y el pulso carotídeo *parvus-tardus*.

La intensidad 3 o mayor del soplo tiene una sensibilidad del 75,5% y una especificidad del 76,5% para diagnosticar estenosis aórtica moderada o grave.

En la Tabla 4 se resumen los datos para todos los criterios.

Cuando se comparan las medias de área valvular aórtica del ecocardiograma entre las categorías de intensidad del soplo, ubicación del acmé del soplo y característica del pulso carotídeo, se observan diferencias clínicamente significativas (Figura 1).

Acuerdo entre observadores

El valor de kappa fue moderadamente bueno (mayor de 0,41) en la mayoría de los criterios, con la excepción de la forma del soplo (kappa 0,25) y la intensidad del soplo (kappa 0,03). El criterio con mejor acuerdo fue la duración del soplo, con un valor de kappa de 0,82. La interpretación final tuvo un acuerdo estimado por kappa de 0,45 (véase en la Tabla 4 el resumen de todos los valores).

La presencia de síntomas estuvo asociada estadísticamente con EAG.

Se construyeron varios puntajes con los distintos criterios evaluados, excluyendo los relacionados con el latido apexiano debido al bajo acuerdo entre observadores y a que no es evaluable en todos los pacientes.

El puntaje conformado por R1 y R2 hipofonéticos o ausentes, duración del soplo holosistólico, pulso *parvus-tardus* en la carótida y la intensidad 3 o 4 del soplo (valor de 1 en caso de signo presente, 0 en caso del signo ausente) fue el que mostró mejor área bajo la curva ROC: 0,92 (IC 95% 0,85 a 0,97). Un valor de 3 tuvo una sensibilidad del 81% y una especificidad del 89,9% para diagnosticar EAG (Figura 2).

Si solo se usa el criterio de la intensidad del soplo para identificar estenosis aórtica de gravedad moderada o mayor, un soplo de intensidad 2 o mayor tiene una

Signo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	RV+	RV-	Kappa
R1 ausente	90,5	59,5	11	0,73	0,47
R2 ausente	42,9	98,4	2,23	0,16	0,55
Duración del soplo (holosistólico)	81	86,1	27	0,58	0,82
Forma creciente-decreciente del soplo	90,5	63,3	5,83	0,22	0,25
Acme tardío del soplo	28,6	97,4	2,47	0,15	0,52
Irradiación del soplo al cuello	81	63,3	2,21	0,3	0,44
Latido apexiano muscular sostenido	54,5	83,7	3,34	0,54	0,51
Pulso carotídeo <i>parvus-tardus</i>	38,1	98,7	29	0,63	0,6
Intensidad 3 o mayor del soplo	95,2	63,3	2,59	0,08	0,03
Interpretación como EAG	42,9	97,5	17	0,59	0,45

R1: Primer ruido. R2: Segundo ruido. RV: Razón de verosimilitud. EAG: Estenosis aórtica grave.

Tabla 4. Valores de sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud de los distintos signos del examen físico para diagnosticar estenosis aórtica grave y estimación del acuerdo entre observadores

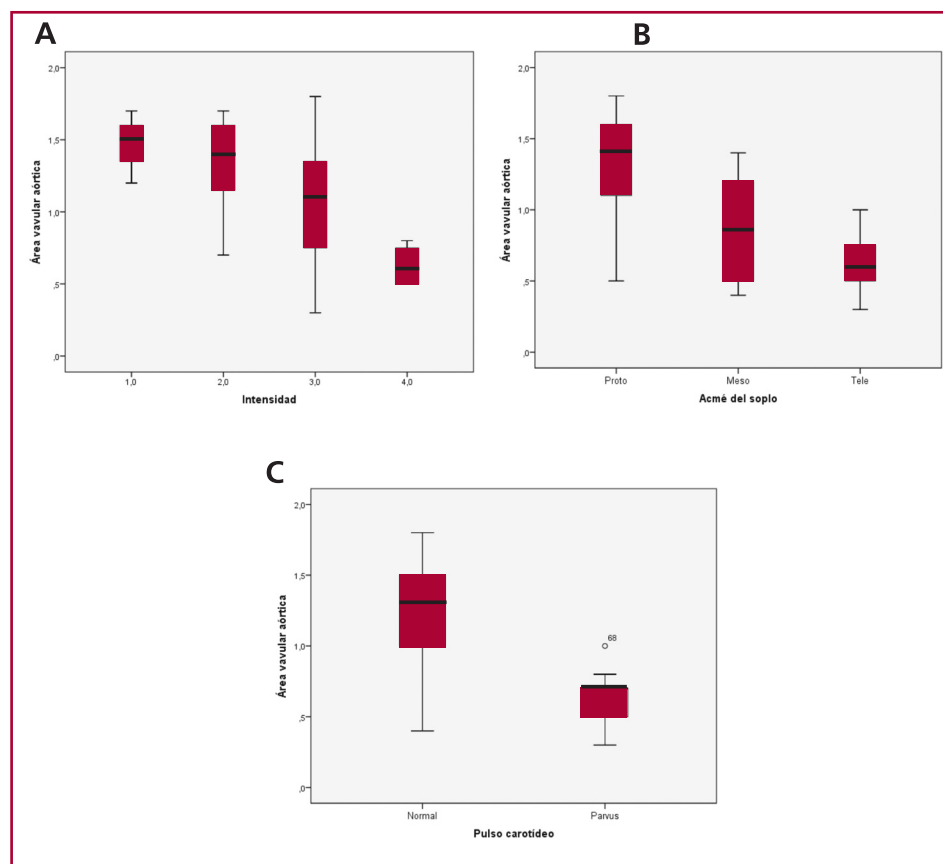


Fig. 1. Valores medios del área valvular aórtica en las categorías de intensidad del soplo (A), ubicación del acmé del soplo (B) y característica del pulso carotídeo (C).

sensibilidad del 98% a expensas de una especificidad del 27,5%.

Con el mismo puntaje anteriormente descripto, el mejor punto de corte para el diagnóstico de estenosis aórtica moderada o grave es 2, con una sensibilidad del 71,4% y una especificidad del 82,4%.

En 20 pacientes adicionales se realizó una validación del puntaje para predecir EAG. Las características clínicas y ecocardiográficas no difirieron de la cohorte original. El área bajo la curva ROC fue de 0,92 (IC 95% 0,71 a 0,99). El puntaje de 3 tuvo el

67% de sensibilidad y el 93% de especificidad para diagnosticar EAG.

DISCUSIÓN

El umbral diagnóstico en la estenosis aórtica es inherentemente individual y podrá variar en cada paciente; sin embargo, es conveniente tener reglas generales basadas en evidencia.

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de las enfermedades valvulares (5)

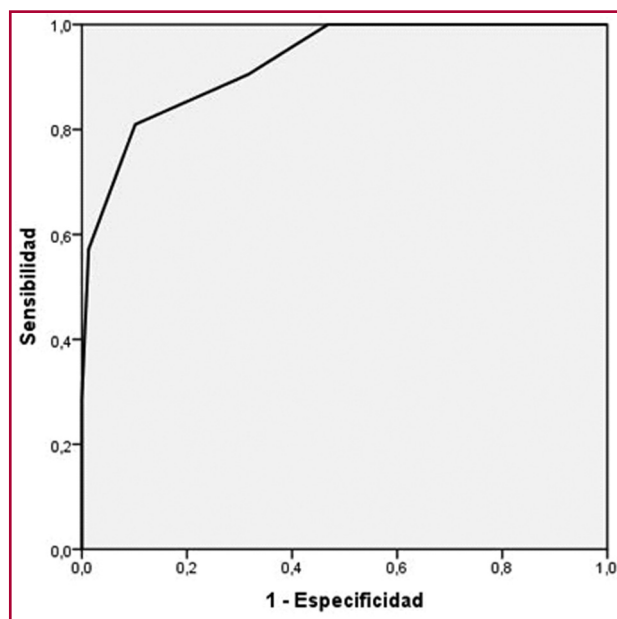


Fig. 2. Área bajo la curva del puntaje para predecir estenosis aórtica grave.

indica que el característico soplo sistólico de la estenosis aórtica ocasionalmente puede ser débil y que la desaparición del R2 es un signo específico de EAG pero no sensible. También se aclara que en ocasiones la forma de presentación puede ser insuficiencia cardíaca de origen desconocido. No se hace referencia a ninguna otra característica del examen físico que haga sospechar la presencia de estenosis aórtica significativa.

Las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología del año 2006 (6) aclaran que los hallazgos del examen físico en la estenosis aórtica son específicos pero no sensibles. Reconocen como clásicos de la EAG un soplo intenso de 4/6, con acmé telesistólico, irradiado a las carótidas y una amplitud disminuida del pulso carotídeo. Sin embargo, también reconoce que en ocasiones el soplo puede ser suave. En esta guía se indica que debería realizarse un ecocardiograma Doppler cuando se ausculta un soplo sistólico 3/6 o mayor, un R2 único o síntomas que pudieran deberse a estenosis aórtica.

La recientemente publicada guía de la Asociación Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología (7) actualiza la anterior recomendación y sugiere la realización de un ecocardiograma Doppler cuando se ausculta un soplo sistólico no explicado o un R2 único que pueda deberse a estenosis aórtica.

Como lo demuestran las guías citadas, la evidencia disponible es muy escasa y desactualizada.

En la investigación de Aronow (8) se incluyeron 75 pacientes con una edad media de 83 años. Los pacientes con duración prolongada del soplo, acmé tardío, R2 disminuido o ausente y pulso carotídeo tardío tuvieron estenosis aórtica moderada o grave. Sin embargo, estos

signos no pudieron diferenciar entre estenosis moderada y grave. El examen físico fue realizado por un solo observador. Un aspecto para tener en cuenta es que en este estudio la EAG se definió por una velocidad aórtica pico en el Doppler de 3,6 m/s o más, criterio este que no es el recomendado actualmente. Un segundo estudio del mismo autor confirmó los hallazgos con una cantidad mayor de pacientes. (9)

En el estudio de McGee (10) en pacientes con soplos sistólicos, varios signos clásicos estuvieron asociados con velocidad aórtica pico de 2,5 m/s o más (equiparables a estenosis aórtica como mínimo leve). El R2 inaudible en el segundo espacio intercostal izquierdo tuvo una razón de verosimilitud positiva (RV+) de 15,7, de la irradiación al cuello de 12,4 y del pulso carotídeo tardío de 6,3. El soplo holosistólico y la intensidad del soplo de grado 3 tuvieron, ambos, una RV+ de 2,6. La evaluación de los signos también fue hecha por un solo investigador.

Munt y colaboradores (11) estudiaron 123 pacientes asintomáticos. A diferencia de nuestro estudio, todos los pacientes debían tener una velocidad aórtica pico de 2,5 m/s o más. El examen físico fue realizado por un solo investigador. Se definió EAG con una velocidad aórtica pico de 4 m/s o mayor.

Los valores de sensibilidad y especificidad para soplos de intensidad 3 o mayor fueron muy distintos de los hallados en nuestros datos; sin embargo, los valores para soplos de intensidad 2 o mayor sí fueron muy similares, lo que refuerza la evidencia del pobre acuerdo en la clasificación de Levine.

Los autores no hallaron ninguna combinación de variables con valores de sensibilidad y especificidad aceptables.

Etchells y colaboradores (12) realizaron una revisión de estudios que evaluaron algunos signos del examen físico para la detección de estenosis valvular aórtica. La gran mayoría de estos estudios usaron el cateterismo cardíaco como método de referencia para la gradación de la gravedad de la estenosis, cuando en la actualidad el ecocardiograma Doppler es el método de elección. Tampoco se informó la variabilidad interobservador de los signos del examen físico. Sin embargo, sí comunicaron el acuerdo entre cardiólogos para evaluar soplos sistólicos (no solo de estenosis aórtica). Al igual que en nuestro estudio, el valor de kappa fue bajo, tanto para establecer la ausencia *versus* presencia de soplo (kappa 0,3) como en la comparación ausencia de soplo/intensidad 1 *versus* intensidad 2-4 (kappa 0,29). Estos datos parecen indicar que una estrategia diagnóstica basada únicamente en la intensidad del soplo es poco precisa (escasamente repetible) y, por lo tanto, es aconsejable evaluar además todos aquellos signos que tengan mejor acuerdo.

Kuperstein y colaboradores evaluaron los determinantes físicos de la intensidad del soplo de la estenosis aórtica. (13) Hallaron que la intensidad percibida del soplo es la consecuencia compleja de múltiples factores (gradiente de presión, flujo valvular y los índices de

tamaño corporal). Lo anterior explica parcialmente la falta de exactitud en su capacidad diagnóstica.

Nuestros hallazgos amplían estos datos.

Según nuestro estudio, si solo se evalúa la intensidad, un soplo de 3 o 4/6 podrá identificar a la mayoría de los pacientes con EAG a expensas de una especificidad baja y con la precaución de la escasa repetibilidad. Esto hace poco recomendable basarse solo en la intensidad del soplo para tamizar a estos pacientes, ya que es muy improbable que la intensidad evaluada por nosotros sea la misma que la de otros observadores.

Sin embargo, el puntaje obtenido de evaluar el R1 y el R2, la duración, la intensidad del soplo y la presencia de pulso carotídeo *parvus-tardus* tuvo la mejor área bajo la curva y está construido con signos de aceptable precisión.

De todos estos signos, la disminución de la intensidad del R1 en la estenosis aórtica es la menos mencionada, aunque bien reconocida desde hace tiempo. (14) El mecanismo es poco claro, probablemente aumento de las presiones de llenado, con la consecuente menor excursión valvular mitral al comienzo de la sístole. Además, es posible que el soplo holosistólico pueda enmascarar en parte la percepción del ruido.

Se han publicado otros puntajes, (15) pero con marcadas diferencias metodológicas que no los hacen comparables a nuestro estudio.

La interpretación final de todos los hallazgos del examen físico representa el resumen de la integración de todos los datos. Nos muestra que globalmente el examen físico en la EAG tiene especificidad alta pero con sensibilidad baja.

Consideraciones éticas

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la institución.

Limitaciones

Nuestro estudio no estuvo dirigido a evaluar situaciones especiales, como pacientes con deterioro de la fracción de eyección, con otras valvulopatías significativas, prótesis valvulares o bajo flujo/bajo gradiente paradójico. Nuestros hallazgos no deberían extrapolarse a estos pacientes.

Investigaciones recientes (16-18) han demostrado que la hipertensión arterial puede afectar no solo la estimación de la gravedad de la valvulopatía (por ecocardiografía o por cateterismo), sino también los hallazgos del examen físico. Los datos de nuestro estudio solo deberían aplicarse en pacientes con valores de tensión arterial controlados adecuadamente.

CONCLUSIONES

Los hallazgos del examen físico para diagnosticar EAG son poco sensibles pero específicos.

El acuerdo entre observadores para los distintos signos clínicos de gravedad es, a lo sumo, moderadamente bueno.

Un puntaje de obtención simple por medio del examen físico y con repetibilidad adecuada puede usarse para identificar a pacientes con EAG.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Ver formularios de conflicto de intereses del autor en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart* 2013;99:396-400. <http://doi.org/2rg>
2. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Cas LD. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:27. <http://doi.org/2rg>
3. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108. <http://doi.org/bpjpzd>
4. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1-23. <http://doi.org/cf47k7>
5. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96. <http://doi.org/f2z7g6>
6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148. <http://doi.org/b8q4ms>
7. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438-88. <http://doi.org/f2r556>
8. Aronow WS, Kronzon I. Correlation of prevalence and severity of valvular aortic stenosis determined by continuous-wave. *Am J Cardiol* 1987;60:399-401. <http://doi.org/bfqnw>
9. Aronow WS, Kronzon I. Prevalence and severity of valvular aortic stenosis determined by Doppler echocardiography and its association with echocardiographic and electrocardiographic left ventricular hypertrophy and physical signs of aortic stenosis in elderly patients. *Am J Cardiol* 1991;67:776-7. <http://doi.org/c63rgt>
10. McGee S. Etiology and diagnosis of systolic murmurs in adults. *Am J Med* 2010;123:913-21. <http://doi.org/bfjvge>
11. Munt B, Leggett ME, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Fujioka M, Otto CM. Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. *Am Heart J* 1999;137:298-306. <http://doi.org/dg6fzk>

12. Etchells E, Bell C, Robb K. Does this patient have an abnormal systolic murmur? *JAMA* 1997;277:564-71. <http://doi.org/cnwxw8>
13. Kuperstein R, Feinberg MS, Eldar M, Schwammenthal E. Physical determinants of systolic murmur intensity in aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2005;95:774-6. <http://doi.org/dbcvpt>
14. Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th edition. p. 1676.
15. Etchells E, Glenns V, Shadowitz S, Bell C, Siu S. A bedside clinical prediction rule for detecting moderate or severe aortic stenosis. *J Gen Intern Med* 1998;13:699-704. <http://doi.org/dxmn5q>
16. Little SH, Chan KL, Burwash IG. Impact of blood pressure on the Doppler echocardiographic assessment of severity of aortic stenosis. *Heart* 2007;93:848-55. <http://doi.org/djz78n>
17. Kadem L, Dusmenil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart* 2005;91:354-61. <http://doi.org/c72s5k>
18. Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation* 2013;128:1349-53. <http://doi.org/2rh>