



ORIGINAL

# Valores de referencia (Z-score) de diámetros de porción de entrada y trabecular del ventrículo derecho: primera descripción en población pediátrica española sana



Luisa García-Cuenllas Álvarez<sup>a,\*</sup>, Federico Gutiérrez-Larraya Aguado<sup>b</sup>, Enrique Maroto Álvaro<sup>c</sup>, Ana Rodríguez-López Domingo<sup>d</sup>, Pedro Luis Sánchez Fernández<sup>e</sup>, Luis García-Guereta Silva<sup>b</sup> y Félix Lorente Toledano<sup>f</sup>

<sup>a</sup> *Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España*

<sup>b</sup> *Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

<sup>c</sup> *Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

<sup>d</sup> *Servicio de Cardiología, Hospital Hospiten, Santa Cruz de Tenerife, España*

<sup>e</sup> *Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España*

<sup>f</sup> *Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España*

Recibido el 22 de marzo de 2019; aceptado el 5 de mayo de 2019

Disponible en Internet el 21 de julio de 2019

## PALABRAS CLAVE

Valores de referencia;  
Z-score;  
Ecocardiografía;  
Ventrículo derecho;  
Pediatría

## Resumen

**Introducción y objetivos:** La cuantificación del tamaño del ventrículo derecho (VD) es crucial en determinadas cardiopatías congénitas. Para su evaluación se recomiendan distintas técnicas de imagen, siendo más accesible la medición de diámetros ventriculares mediante ecocardiografía. En pediatría la normalización de parámetros ecocardiográficos es compleja, escasa y heterogénea. El objetivo de este estudio consistió en establecer Z-score de diámetros de VD fiables y reproducibles capaces de predecir valores de referencia en población pediátrica sana española.

**Métodos:** Estudio multicéntrico prospectivo de 661 pacientes sanos (edades 0-18 años, 43,5% mujeres). Los diámetros ecocardiográficos del VD se relacionaron con variables biométricas mediante distintas ecuaciones de regresión. Para su estandarización se analizaron factores de confusión (sexo, edad y variabilidad inter/intraobservador), heterocedasticidad y residuos (test Saphiro-Wilk y Breusch-Pagan).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [luisa.cuenllas@gmail.com](mailto:luisa.cuenllas@gmail.com) (L. García-Cuenllas Álvarez).

**KEYWORDS**

Reference values;  
Z-score;  
Echocardiography;  
Right ventricle;  
Children;  
Paediatrics

**Resultados:** Se obtuvieron curvas de normalidad (Z-score) para cada diámetro del VD que permitieron predecir el valor medio de cada diámetro en función de la edad, peso, talla y distintas superficies corporales. La superficie corporal según fórmula de Haycock ofreció un excelente ajuste para los distintos diámetros basal, medial y longitudinal ( $R^2$  0,81; 0,82; 0,9). Los factores de confusión no aportaron cambios significativos, por lo que no fueron incluidos en los modelos finales (variabilidad inter- e intraobservador, CCI > 0,9).

**Conclusiones:** Se brindan valores de referencia de diámetros VD de población pediátrica sana. Las curvas de Z-score ofrecidas cubren una importante carencia en cardiología pediátrica y son aplicables a todos los grupos de edad para evaluar el tamaño del VD, de gran interés clínico en la práctica diaria.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Reference values (Z-score) of inlet and trabecular portion diameters of the right ventricle: First description in Spanish healthy children

**Abstract**

**Introduction and objectives:** Right ventricle (RV) measurements are crucial for certain congenital heart diseases and various cardiovascular conditions. Echocardiographic RV diameters are especially useful for its assessment. Paediatric echocardiographic data standardisation in normal subjects is complex, scarce, and heterogeneous. The aim of this study was to establish reliable and reproducible echocardiographic reference values (Z-score) of RV diameters in a healthy Spanish paediatric cohort.

**Methods:** A multicentre study was conducted on 661 healthy subjects (age range 0-18 years, 43.5% female). Several regression models were tested to examine the relationship between RV diameters and biometric variables. Heteroscedasticity and residual associations (Shapiro-Wilk and Breusch-Pagan tests) and confounding factors (gender, age, inter/intraobserver agreement) were considered for an unbiased standardisation.

**Results:** Structured Z-scores were computed for each RV diameter. Predicted mean value for each diameter was determined according to age, weight, height, and different body surface area. The Haycock formula provided the best fit for basal, midcavity, and longitudinal diameters ( $R^2$  0.81; 0.82; 0.9). Confounders were not significant, and therefore not included in final models (inter/intraobserver agreement > 0.9).

**Conclusions:** This study reports reference values for echocardiographic RV diameters from a Spanish healthy paediatric cohort using a rigorous statistical design. These Z-scores partly cover a gap in current paediatric cardiology and represent a relevant diagnostic tool for clinical practice, as well as a useful guide to decision making at any paediatric stage.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

En cardiología pediátrica muchas decisiones clínicas, intervencionistas o quirúrgicas se toman en función del tamaño de las estructuras cardíacas. El seguimiento de niños intervenidos o no de cardiopatías congénitas también depende de identificar cómo se desvía el crecimiento cardíaco del esperado. Para detectar cambios patológicos en la estructura cardíaca primero se debe definir con precisión qué es normal.

En pediatría el tamaño cardíaco normal varía en función de diversos determinantes biométricos inherentes al desarrollo del niño y se ve alterado por múltiples factores de confusión. Aunque recientemente se han publicado guías para el estudio del ventrículo derecho (VD) en adultos<sup>1</sup> en

la actualidad no existen guías para la evaluación ecocardiográfica del VD en pediatría, por ello el desarrollo de valores de referencia validados y fiables es de gran importancia<sup>2</sup>. Determinar el tamaño del VD normal en población pediátrica sana permitirá evaluar de forma óptima a pacientes con alteraciones, con implicaciones diagnósticas y pronósticas.

Este trabajo se centra en la medición de diámetros ventriculares derechos de niños sanos, obteniendo rangos de normalidad (Z-score) útiles para detectar VD anómalos de forma fácil y reproducible.

**Métodos**

Estudio observacional, transversal, prospectivo, multicéntrico de 661 niños sanos reclutados durante 4 años en

las consultas de Cardiología Pediátrica. El tamaño muestral necesario dentro de cada grupo etario para que fuese representativo de la población general se estimó en  $\geq 88$  pacientes. Dicho tamaño se calculó con un intervalo de confianza del 95%, un margen de error del 0,106 y estimando una desviación estándar de 0,5.

Los niños fueron clasificados en estratos de edad de acuerdo con los grupos etarios establecidos por la OMS: neonatos (0 a 28 días de vida), lactantes (29 días de vida a 24 meses) preescolares (25 meses a 5 años) escolares (6 a 10 años), adolescentes (11 a 18 años).

## Criterios de inclusión

Pacientes caucásicos sanos que acudían por soplo funcional u otros motivos sin presentar alteraciones electrocardiográficas ni ecocardiográficas congénitas o adquiridas. Se consideró normal un pequeño ductus arterioso sin repercusión durante los primeros 3 días de vida o un foramen oval permeable.

## Criterios de exclusión

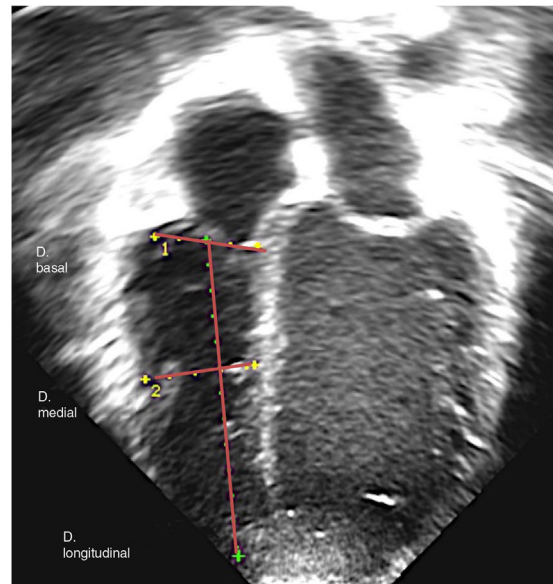
Se excluyeron pacientes con deformidad torácica, enfermedad neuromuscular, síndromes y cromosopatías, hipertensión arterial o hipertensión pulmonar, antecedentes familiares de enfermedad genética (ej. síndrome Marfan), edad  $\geq 19$  años y recién nacidos prematuros.

## Examen ecocardiográfico

Se emplearon dos ecocardiógrafos: Phillips iE33 (Phillips Medical Systems, Bothell, WA) e Hitachi Aloka Pro Sound Alpha 7 (Aloka Medical Ltd.). Se tomaron las imágenes con sondas multifrecuencia de 8MHz para neonatos y edades próximas y transductores de 5MHz a mayor edad y peso. Se registraron tres ciclos cardíacos y cada medida se calculó dos veces (en distintos latidos) extrayendo la media de ambos valores. Se determinaron los diámetros ventriculares basal, medial y longitudinal de forma estandarizada en plano apical de 4 cámaras siguiendo las guías de medición del VD<sup>3,4</sup> (fig. 1) por tres ecocardiografistas expertos (variaciones interobservador descritas más adelante). Las imágenes se obtuvieron en telediástole (momento inmediatamente anterior al cierre de la válvula tricúspide, coincidiendo con el inicio del QRS) con registro ECG simultáneo e incluyendo las trabeculaciones (se midió hasta el borde endocárdico). El análisis se realizó indistintamente en el ecocardiógrafo o en la estación de trabajo posproceso Echopac versión 6.3.6 (GE Medical Systems). No se apreciaron diferencias significativas en cuanto al tipo de ecógrafo ni análisis posproceso. Solo fueron incluidos pacientes con buena ventana ecocardiográfica y buena calidad de imagen (visualización del endocardio y pared lateral del VD en su totalidad).

## Definiciones y valores de referencia

Consideramos diámetros de VD normales a los comprendidos entre  $\pm 2$  Z-score. Se aplicaron fórmulas de superficie



**Figura 1** Ejemplo de medición de diámetros ventriculares basal, medial y longitudinal en plano apical de 4 cámaras de forma estandarizada.

corporal de Haycock, DuBois, Mosteller, Boyd, Gehan y Meban para la normalización de diámetros VD<sup>5-10</sup>.

## Análisis estadístico

La estandarización de los distintos diámetros se obtuvo gracias a modelos de normalización paramétrica (Z-score) que se ajustaron según edad y variables biométricas (peso, talla y superficies corporales). Se probaron distintas ecuaciones de regresión (lineal, logarítmica, exponencial, raíz cuadrada y cúbica) capaces de relacionar los parámetros a estudio. Para todos los modelos se realizó un análisis de residuos mediante métodos gráficos y contrastes de hipótesis sobre normalidad (test de Saphiro-Wilk) y sobre homocedasticidad (test de Breusch-Pagan). Para todos los test se consideraron bilaterales y significativas las asociaciones estadísticas con valor de  $p < 0,05$ .

De los modelos que cumplían la hipótesis se seleccionó el más sencillo y con mejor ajuste ( $R^2$ ) para establecer las curvas de Z-score, valor estandarizado que indica cuántas desviaciones estándar por encima o por debajo de la media en una población normal se sitúa una medida determinada.

Se usaron modelos multivariantes y análisis estratificado para evaluar el efecto del sexo como factor de confusión. Veinte sujetos fueron sometidos a un estudio de concordancia inter- e intraobservador. El coeficiente de correlación intraclase (CCI) fue calculado mediante análisis de la varianza de medidas repetidas con modelos mixtos.

## Resultados

### Descripción de la muestra

Las características demográficas se muestran en la [tabla 1](#). La distribución de los diámetros ventriculares derechos por grupos de edad se presenta en la [tabla 2](#).

**Tabla 1** Datos demográficos de la muestra expresados como media  $\pm$  DE (rango) o como número (porcentaje)

Demografía	Total	Neonatos	Lactantes	Preescolares	Escolares	Adolescentes
N	611	89	105	114	171	132
Edad (años)	6,1 $\pm$ 4,9	0,014 $\pm$ 0,02	1,1 $\pm$ 0,86	4,44 $\pm$ 0,86	8,1 $\pm$ 1,6	13,2 $\pm$ 1,4
Sexo (F/M)	266 (43,5%) / 345 (56,5%)	41(46%) / 48 (54%)	48 (45,7%) / 57 (54,3%)	50 (43,8%) / 64 (56,2%)	68 (39,8%) / 103 (60,2%)	59 (44,7%) / 73 (55,3%)
Peso (kg)	25 $\pm$ 18,4	3,17 $\pm$ 0,4	9,1 $\pm$ 3,6	18,5 $\pm$ 4	29,8 $\pm$ 9,4	51,76 $\pm$ 11,3
Talla (cm)	110,6 $\pm$ 38,6	50 $\pm$ 2,2	73,6 $\pm$ 14	107,1 $\pm$ 8,6	129,6 $\pm$ 11,4	159,2 $\pm$ 9
SC (m <sup>2</sup> , Haycock)	0,9 $\pm$ 0,5	0,21 $\pm$ 0,02	0,43 $\pm$ 0,13	0,74 $\pm$ 0,11	1,03 $\pm$ 0,2	1,51 $\pm$ 0,2

**Tabla 2** Distribución de los diámetros ventriculares derechos por grupos de edad

Diámetros VD		Total	Neonatos	Lactantes	Preescolares	Escolares	Adolescentes
D. basal (mm)	Media $\pm$ DE	22,2 $\pm$ 7	12 $\pm$ 2,1	16,4 $\pm$ 3,1	21,9 $\pm$ 3,3	25,6 $\pm$ 4,4	29,5 $\pm$ 4,3
	Mediana	22,3	11,8	16,8	22	25	29,4 (27-32)
	(p25-p75)	(17,2-27)	(10,9-12,8)	(13,5-18,4)	(19,7-24,1)	(22,1-28,3)	
	Rango	8,1-44,5	8,1-21	10,9-26,3	14,1-29,1	17,6-41,3	19-44,5
D. medial (mm)	Media $\pm$ DE	20,1 $\pm$ 6,3	11 $\pm$ 1,8	14,9 $\pm$ 2,9	19,8 $\pm$ 2,7	23,1 $\pm$ 3,5	26,7 $\pm$ 4,6
	Mediana	20,1	10,8	15,1	20	23	27 (23,6-30)
	(p25-p75)	(15,5-24,5)	(10-11,7)	(12,5-17)	(18,1-21,7)	(20,4-25,1)	
	Rango	7,4-42	7,4-18	8,3-23	13-26	15-33,8	15,2-42
D. ongitudinal (mm)	Media $\pm$ DE	49 $\pm$ 14,9	25,1 $\pm$ 3,2	37,5 $\pm$ 5,9	49,1 $\pm$ 5	55,3 $\pm$ 6,9	66,2 $\pm$ 8,5
	Mediana	50,7	24,8	37,7	49,5	55	65,8
	(p25-p75)	(38,4-59)	(22,9-27,4)	(32,1-41,2)	(46-52,4)	(50,8-59,1)	(60,3-73)
	Rango	17,5-87,9	17,5-33	27,7-51,6	36,5-65,8	36,6-77,2	44-87,9

**Tabla 3** Coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>) entre los diámetros ventriculares derechos y las principales variables biométricas

R <sup>2</sup>	SC Haycock	Peso	Talla	Edad
Diámetro basal	0,81	0,8	0,82	0,8
Diámetro medial	0,82	0,81	0,82	0,8
Diámetro longitudinal	0,9	0,9	0,89	0,9

SC indica superficie corporal.

### Elección del mejor parámetro biométrico y modelo de regresión

De los modelos que cumplieron los supuestos de normalidad de residuos y homocedasticidad se seleccionó el que ofreció mayor coeficiente de determinación, encontrando diferencias mínimas entre los distintos parámetros biométricos y superficies corporales (tabla 3). Se eligió como mejor parámetro biométrico para normalizar diámetros del VD la superficie corporal según fórmula de Haycock<sup>1,4,11,12</sup> (R<sup>2</sup> 0,81; 0,82; 0,9 para los distintos diámetros), seguido de peso, talla y finalmente la edad.

Las ecuaciones de regresión que ofrecieron un mejor ajuste entre los distintos diámetros y la SC fueron las no lineales.

Para relacionar el diámetro basal y superficie corporal según fórmula de Haycock se empleó la transformación de variables en ecuaciones de raíz cuadrada:

$$\ln(y) = A + B \times \sqrt{(x)}, \text{ calculando } Z = (\ln[\text{medida}] - [A + B \times \sqrt{SC}]) / \sqrt{EEM}$$

Para los diámetros medial y longitudinal las ecuaciones exponenciales fueron las más precisas:

$$\ln(y) = A + B \times \ln(x), \text{ calculando } Z = (\ln[\text{medida}] - [A + B \times \ln(SC)]) / \sqrt{EEM}$$

Estas ecuaciones satisficieron la asunción de homocedasticidad y normalidad de los residuos, mostrando R<sup>2</sup> óptimos (tabla 4), permitiendo mantener una varianza más estable y constante a lo largo del rango completo del tamaño corporal.

### Normalización paramétrica: curvas de Z-score

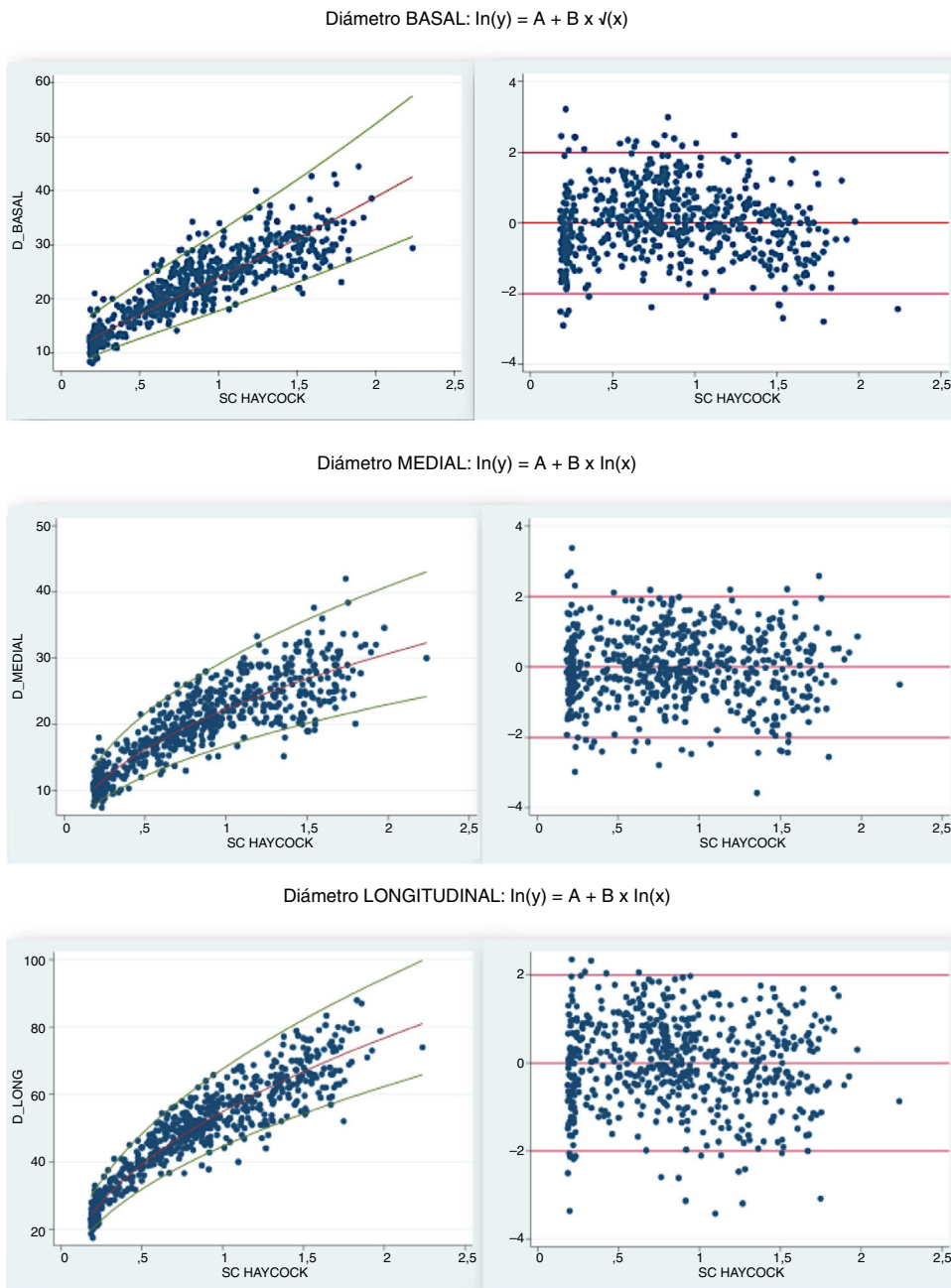
A continuación se muestran las gráficas de Z-score para los distintos diámetros ventriculares derechos en función de SC (fórmula de Haycock), junto con sus modelos de regresión, residuos estandarizados y homocedasticidad (fig. 2). Se puede estimar el Z-score de los diámetros VD localizando el valor en las curvas de Z-score o bien en la tabla 5.

### Análisis de factores de confusión

Se ajustaron modelos multivariantes añadiendo el sexo como factor de confusión. Se apreció un efecto estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), pero despreciable. Posteriormente

**Tabla 4** Ecuaciones de regresión que relacionan los diámetros ventriculares derechos con la superficie corporal (SC) según fórmula de Haycock. Test de normalidad Saphiro-Wilk. Test de homocedasticidad Breusch-Pagan. Error estándar de la media (EEM). Coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>)

	Coeficientes		√EEM	R <sup>2</sup>	Normalidad residuos	Heterocedasticidad
	Constante (A)	Haycock (B)			Shapiro-Wilk	Breusch-Pagan
D. basal	2,02	1,16	0,15	0,81	0,427	0,179
D. medial	3,11	0,46	0,15	0,82	0,172	0,859
D. longitudinal	4,01	0,48	0,11	0,9	< 0,01	0,282



**Figura 2** Imágenes de la derecha. Gráficas de Z-score para los distintos diámetros ventriculares derechos en función de SC (fórmula de Haycock). Imágenes de la izquierda. Modelos de regresión, residuos estandarizados y homocedasticidad.

se realizó un análisis por estratos de edad añadiendo la variable sexo. Objetivamos estimaciones prácticamente iguales, por lo que se desestimó ajustar los distintos modelos según el género.

Se analizó la influencia de la edad sobre los distintos diámetros ventriculares, encontrando valores elevados de  $R^2$  (0,79; 0,8; 0,9) que tradujeron una fuerte asociación entre ambas variables.

En el grupo neonatal se investigó la relación entre los diámetros ventriculares y el peso. El mejor  $R^2$  fue del 5,7% sin cumplir la hipótesis de normalidad de residuos. Se analizó también la relación entre los diámetros ventriculares y la fórmula de Meban. Al aplicar distintos modelos para establecer la asociación, encontramos que el mejor coeficiente de determinación fue del 4%, sin cumplir la hipótesis de normalidad de residuos.

En el grupo de adolescentes se estudió la relación entre diámetros ventriculares y talla. El mejor modelo verificando las hipótesis obtuvo un  $R^2$  del 14%.

### Variabilidad inter- e intraobservador

Fue evaluada en 20 pacientes con muy buena concordancia ( $CCI > 0,9$ ) para todas las medidas. El diámetro medial fue el que presentó mayor variabilidad interobservador.

### Comparación con la literatura

Se ofrecen curvas de Z-score basadas en población caucásica española sana. Existen otros autores que también han realizado curvas de Z-score en pediatría. Consideramos muy interesante comparar las curvas de Z-score propuestas con las descritas por Koestenberger<sup>13</sup> y Cantinotti<sup>11</sup> de forma gráfica y calculando el índice de concordancia.

Cantinotti normalizó valores según la fórmula de SC de Haycock, ofreciendo sus modelos de regresión. Se muestran a continuación las gráficas que enfrentan nuestras curvas de Z-score con las de este autor (fig. 3). Se halló buena concordancia para los diámetros medial y longitudinal (índices de concordancia de 0,9 y 0,76) e infraestimación para el diámetro basal (índice de concordancia 0,36).

Koestenberger normalizó diámetros del VD según la fórmula de superficie corporal de Mosteller y según la edad. En su artículo no describió los modelos de regresión empleados, por lo que no se pudieron calcular índices de concordancia. Enfrentando los valores de Z-score de este trabajo frente a los descritos por Koestenberger de forma gráfica se descubrió mayor concordancia subjetiva con los diámetros medial y longitudinal, infraestimando de nuevo el Z-score del diámetro basal.

Ante la desigualdad obtenida para el diámetro basal, comparamos ambos autores entre ellos, normalizando los diámetros VD por SC. Se objetivó buena correlación de nuevo para los diámetros medial y longitudinal y discrepancia para el diámetro basal.

### Discusión

El estudio del tamaño VD por imagen es esencial ya que muchas decisiones clínicas y quirúrgicas en cardiología

pediátrica se toman en función de las medidas de esta cavidad. Nuestro trabajo plantea el abordaje mediante ecocardiografía 2D por tratarse de una técnica sencilla, económica y ampliamente accesible. Los diámetros del VD en la porción de entrada y trabeculada constituyen una medida óptima por su reproducibilidad, facilidad de obtención en plano apical 4 cámaras y una amplia evidencia que los avala. No obstante, no debemos olvidar la porción de salida del VD, significativamente dilatada en ciertas cardiopatías congénitas.

La necesidad de normalizar parámetros ecocardiográficos en cardiología pediátrica surge de algo tan obvio como establecer valores de referencia. Una vez se conozca y se describa lo que es normal se podrá detectar lo que es patológico. A pesar de estas necesidades, reflejadas en las principales guías ecocardiográficas<sup>4,14</sup>, el esfuerzo por estandarizar medidas cardíacas en población pediátrica todavía no ha culminado. Se han propuesto rangos de referencia para la mayoría de las estructuras cardíacas<sup>15</sup>, pero no existen guías específicas para la evaluación del VD en pediatría y las guías disponibles para la valoración del VD en adultos<sup>2,3</sup> no son aplicables a niños porque no ajustan sus medidas con parámetros biométricos (superficie corporal).

Diversos autores<sup>12</sup> han demostrado que, a pesar de los avances metodológicos, la normalización de medidas ecocardiográficas en pediatría no está correctamente validada y que por tanto no es fiable<sup>11,13</sup>.

Este estudio cumple los requisitos inherentes a la normalización de medidas ecocardiográficas descritos en la literatura<sup>12,16,17</sup> por varios motivos:

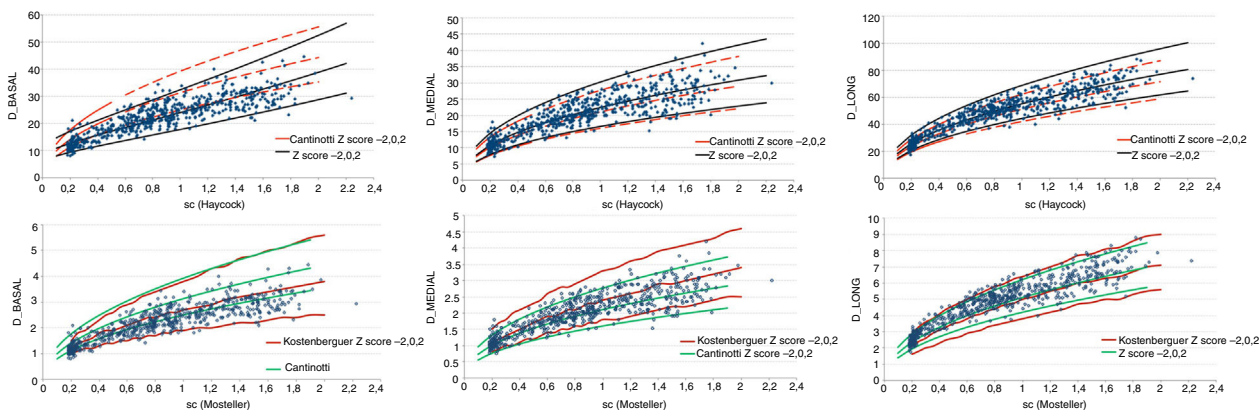
1. Los diámetros VD se han recogido de forma estandarizada siguiendo las guías de recomendación.
2. La cohorte estudiada fue homogénea en cuanto a tamaño muestral por grupo etario y etnia (caucásica), lo que hace posible extraer valores normales para una población específica (española en particular, caucásica en general) y compararla con poblaciones de las mismas características y distintas razas.
3. Se ha elegido el mejor parámetro biométrico para la normalización de diámetros ventriculares derechos (SC por fórmula de Haycock), seguido de peso, talla y edad.

Normalizar parámetros ecocardiográficos en pediatría es difícil por la alometría (influencia del crecimiento corporal sobre las cavidades cardíacas) y otros factores de confusión. Esta situación acarrea alta variabilidad y discordancia para una misma medida, con repercusión en las decisiones clínicas. Para resolver este problema las medidas ecocardiográficas se ajustan en función de variables biométricas (peso, talla o superficie corporal) porque así se puede evaluar el cambio de las dimensiones cardíacas en el niño que crece. Sin embargo, todavía existe controversia sobre cuál es el mejor parámetro biométrico. Diversos autores sugieren que, en general, la superficie corporal es mejor indicador de crecimiento somático que el peso o la talla de forma aislada en pediatría<sup>1,18</sup>. En nuestro caso, la mejor asociación fue también con la superficie corporal (aunque seguida muy de cerca por el peso) y una menor dependencia de talla y edad.

La SC no es un parámetro perfecto, ya que dependiendo de la fórmula empleada se obtendrán distintos valores

**Tabla 5** Z-score de 0 y ± 2 de diámetros VD normalizados por superficie corporal (SC) según fórmula de Haycock

Modelo	Expresión	Diámetro basal			Diámetro medial			Diámetro longitudinal		
		ln(y) = A + B x √(x)	ln(y) = A + B x ln(x)		ln(y) = A + B x ln(x)		ln(y) = A + B x ln(x)			
	Coefficientes	Constante (A)	Haycock (B)	Constante (A)	Haycock (B)	Constante (A)	Haycock (B)	Constante (A)	Haycock (B)	
	√ EEM	0,15			0,15			0,11		
Z score	SC Haycock	-2	0	2	-2	0	2	-2	0	2
	0,10	8,1	10,9	14,7	5,8	7,8	10,5	14,7	18,3	22,8
	0,20	9,4	12,7	17,1	7,9	10,7	14,4	20,4	25,5	31,7
	0,30	10,5	14,2	19,2	9,5	12,9	17,4	24,8	30,9	38,6
	0,40	11,6	15,7	21,2	10,9	14,7	19,9	28,5	35,5	44,3
	0,50	12,7	17,1	23,1	12,1	16,3	22,0	31,7	39,5	49,3
	0,60	13,7	18,5	25,0	13,1	17,7	23,9	34,6	43,2	53,8
	0,70	14,7	19,9	26,9	14,1	19,0	25,7	37,3	46,5	57,9
	0,80	15,8	21,3	28,7	15,0	20,2	27,3	39,8	49,5	61,7
	0,90	16,8	22,7	30,6	15,8	21,4	28,8	42,1	52,4	65,3
	1,00	17,8	24,0	32,5	16,6	22,4	30,3	44,3	55,1	68,7
	1,10	18,9	25,4	34,4	17,4	23,4	31,6	46,3	57,7	71,9
	1,20	19,9	26,9	36,3	18,1	24,4	32,9	48,3	60,2	75,0
	1,30	21,0	28,3	38,2	18,7	25,3	34,1	50,2	62,5	77,9
	1,40	22,0	29,7	40,1	19,4	26,2	35,3	52,0	64,8	80,8
	1,50	23,1	31,2	42,1	20,0	27,0	36,5	53,8	67,0	83,5
	1,60	24,2	32,7	44,1	20,6	27,8	37,6	55,5	69,1	86,1
	1,70	25,3	34,2	46,2	21,2	28,6	38,6	57,1	71,1	88,7
	1,80	26,5	35,7	48,2	21,8	29,4	39,7	58,7	73,1	91,1



**Figura 3** Comparación de curvas de Z-score entre distintos autores para diámetros del VD.

normalizados para una misma medida, con mayor variabilidad cuanto mayor o menor peso o talla tenga el paciente. Ante esta situación, en nuestro trabajo se buscaron diferencias entre las distintas fórmulas de SC, encontrando  $R^2 > 0,99$  entre ellas, lo que sugiere que se podría usar cualquier fórmula de SC para normalizar diámetros VD.

4. Ninguna variable siguió una distribución normal, asociando heterocedasticidad y residuos. Para contrarrestar estos fenómenos, se emplearon métodos estadísticos específicos<sup>15-17</sup> y se aplicaron métodos paramétricos: construcción de gráficas de Z-score que relacionan los diámetros del VD (variable dependiente) con la superficie corporal (variable independiente) mediante ecuaciones

de regresión capaces de predecir la media teórica del diámetro VD para una determinada superficie corporal.

Usar Z-score en pediatría es esencial porque estima la distribución de los valores de medición a través del rango de tamaño corporal en la población normal y aportan la magnitud de la anomalía. Su uso está avalado y recomendado por las Guías Americanas de Ecocardiografía como el mejor método de normalización paramétrica para establecer valores de referencia. No obstante, no suponen verdades absolutas y se deben encajar siempre en el contexto clínico del paciente<sup>19</sup>.

5. Se estudiaron modelos de regresión lineales y no lineales. Se eligieron modelos no lineales (exponenciales y de raíz

cuadrada) por ser más sencillos y por ajustar las variables correctamente de forma estadística y visual a toda la muestra.

Para evitar la heterocedasticidad y lograr resultados extrapolables a la población general se emplearon logaritmos y raíz cuadrada de las variables en las fórmulas de regresión y se aplicó el test de Breusch-Pagan. El test de Saphiro-Wilk permitió seleccionar los modelos con normalidad de residuos que cumplían la premisa de que su alto poder explicativo también fuese bueno para predecir.

6. Se analizaron factores de confusión sin alterar los resultados de forma significativa.

Los factores de confusión aplicados a nuestra muestra fueron edad, sexo y variabilidad inter- e intraobservador. Se emplearon modelos multivariantes y de análisis de la varianza para evaluar el efecto de estos factores de confusión sobre los diámetros ventriculares.

En nuestro trabajo la asociación de la edad con los diámetros VD presentó valores de  $R^2$  elevados, muy próximos a los alcanzados con la SC, indicando una fuerte asociación entre ambas variables. Existe evidencia de que los grupos etarios extremos (neonatos y adolescentes) requieren un estudio independiente. En ellos, el uso de la SC es más controvertido. Ahn et al.<sup>20-22</sup> defienden que el peso se ajusta mejor en neonatos y Motz et al.<sup>23,24</sup> abogan por la talla en adolescentes, por lo que se establecieron ambas asociaciones. Se objetivó que los coeficientes de determinación fueron significativamente menores sin cumplir la hipótesis de normalidad de residuos. La discrepancia de nuestros hallazgos posiblemente se explique porque los artículos mencionados analizan variables distintas.

Encontramos un efecto significativo del sexo, pero a la vez despreciable, por lo que no se incluyó en los modelos finales. Multitud de artículos avalan la influencia del sexo sobre las medidas cardíacas en adultos<sup>25-27</sup>, mientras que en pediatría Cantinotti describe unos resultados similares a los nuestros<sup>1,11,12</sup>. Es posible que el sexo se vuelva relevante a mayor edad<sup>28</sup>, lo que explicaría que los resultados pediátricos y de adultos sean diferentes.

Por último, el análisis de la variabilidad inter- e intraobservador mostró un CCI alto (0,89-0,98) lo que avala la reproducibilidad del estudio.

7. Se han comparado las curvas de Z-score realizadas con las ofrecidas en la literatura.

Nuestros resultados revelan buena concordancia con los valores propuestos por Koestenberger<sup>13</sup> y Cantinotti<sup>12</sup> para los diámetros medial y longitudinal normalizados por SC, no así para el diámetro basal. Ante estas discordancias se comparó a ambos autores entre sí apreciando buena correlación de nuevo para los diámetros medial y longitudinal y discrepancia para el basal. Quizás merezca la pena reflexionar sobre si el mejor parámetro para normalizar el diámetro basal podría ser la edad (u otro distinto a la superficie corporal) o considerar que existan factores dependientes de la medición de este diámetro que interfieran con su estimación, como por ejemplo la variabilidad del diámetro basal

asociada al plano apical de 4 cámaras. Por otro lado, el hecho de que existan discrepancias entre los Z-score apoya la decisión de realizar medidas de normalización propias.

## Conclusiones

Gracias a una muestra representativa y una robusta estadística y sistemática en la obtención de imágenes se han realizado curvas de Z-score de diámetros ventriculares fiables y reproducibles.

Se establecen valores de referencia, escasos en la literatura actual, que aportan exactitud y precisión a las medidas ecocardiográficas del VD, de gran utilidad en la práctica clínica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al conjunto de autores. Sin su ayuda y orientación mi tesis y este trabajo no hubieran sido posibles.

## Bibliografía

- Lang R, Badano LP, Mor-Avi V, Afitalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.
- Cantinotti M, Scalese M, Molinaro S, Murzi B, Passino C. Limitations of current echocardiographic nomograms for left ventricular, valvular and arterial dimensions in children: a critical review. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:142-82.
- Rudski LG, Lai WW, Afitalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713.
- Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:465-95.
- Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978;93:62-6.
- DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;17:863-71.
- Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *New Engl J Med.* 1987;317:1098.
- Boyd E. *The growth of the surface area of the human body.* Minneapolis: University of Minnesota Press;. 1935.
- Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep.* 1970;54:225-35.
- Meban C. The surface area and volume of human fetus. *J Anat.* 1983;137 Pt 2:271.



11. Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, De Lucia V, et al. Echocardiographic Nomograms for chamber diameters and areas in caucasian children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:1279–92.
12. Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, Festa PL, et al. Echocardiographic nomograms for ventricular, valvular and arterial dimensions in caucasian children with a special focus on neonates. *Infants and Toddlers. J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:179–91.
13. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Burmas A, Grangl G, et al. Reference values and calculation of z-Scores of echocardiographic measurements of the normal pediatric right ventricle. *Am J Cardiol.* 2014;114:1590–2159.
14. Lemmer CE, Engel ME, Satanfliet JC, Mayosi BM. Reference intervals for the echocardiographic measurements of the right heart in children and adolescents: a systematic review. *Cardiovascular Ultrasound.* 2014;12:1–17.
15. Lopez L, Colan S, Stylianou M, Granger S, Trachtenberg F, Frommelt P, et al. Relationship of echocardiographic z scores adjusted for body surface area to age, sex race, and ethnicity the pediatric heart network normal echocardiogram database. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:1–23.
16. Mawad W, Drolet C, Dahdah N, Dallaire F. A review and critique of the statistical methods used to generate reference values in pediatric echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:29–37.
17. Colan SD. The why and how of Z scores. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:38–40.
18. Sluysmans T, Colan SD. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *J Appl Physiol.* 2005;99:445–57.
19. Cantinotti M, Kutty S, Franchi E, Paterni M, Scalese M, Iervasi G, et al. Pediatric echocardiographic nomograms: What has been done and what still needs to be done. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27:336–49.
20. Ahn Y. Formula and scale for body surface area estimation in high-risk infants. *Coll Antropol.* 2010;34:1273–80.
21. Ahn Y, Garruto RM. Estimation of body surface area in newborns. *Acta Paediatrica.* 2008;97:366–70.
22. Levy P, Dioneda B, Holland MR, Sekarski TJ, Lee CK, Mathur A, et al. Right ventricular function in preterm and term neonates: reference values for right ventricle areas and fractional area of change. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:559–69.
23. Jain A, Mohamed A, El-Khuffash A, Connelly KA, Dallaire F, Janikov RP, et al. A comprehensive echocardiographic protocol for assessing neonatal right ventricular dimensions and function in the transitional period: normative data and Z scores. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:1293–304.
24. Motz R, Schumacher M, Nurnberg J, Viemann M, Graffmüller S, Fiedler K, et al. Echocardiographic measurements of cardiac dimensions correlate better with body length than with body weight or body surface area. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:1327–36.
25. D’Oronzio U, Senn O, Biaggi P, Grunner C, Jenni R, Tanner FC, et al. Right heart assessment by echocardiography: gender and body size matters. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:1251–8.
26. Pfaffenberger S, Bartko P, Graf A, Pernicka E, Babayev J, Lolic E, et al. Size matters! impact of age, sex height, and weight on the normal heart size. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:1073–9.
27. Willis J, Augustine D, Shah R, Stevens C, Easaw J. Right ventricular normal measurements: time to index? *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:1259–67.
28. Dallaire F, Bigras JL, Prsa M, Dahdah N. Bias related to body mass index in pediatric echocardiographic Z scores. *Pediatr Cardiol.* 2015;36:667–76.