

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA CON BAJO GRADIENTE Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA

CINTIA SOLEDAD LAURENZANO

RESUMEN

Las cardiopatías valvulares son la causa del 10 al 20% de todas las intervenciones de cirugía cardíaca en Estados Unidos, y aproximadamente dos tercios de estas consisten en la sustitución de la válvula aórtica por estenosis. En la Argentina, la estenosis es la causa del 62,7% de las cirugías de válvula aórtica. El 25 por ciento de los pacientes con estenosis aórtica severa presenta bajo gradiente, bajo flujo y fracción de eyección conservada. La presencia de fracción de eyección normal no implica necesariamente función miocárdica normal. El bajo flujo es uno de los factores que participa en la discordancia entre los gradientes, el área y la fracción de eyección. Estos hallazgos sugieren que esta entidad representa un estadio más avanzado de la enfermedad, por lo que el pronóstico cambia y la estrategia de tratamiento se vuelve más difícil.

Palabras clave: estenosis aórtica con bajo gradiente y fracción de eyección conservada.

REVISTA CONAREC 2013;29(120):138-147 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías valvulares son la causa del 10-20% de todas las intervenciones de cirugía cardíaca en EE.UU.¹ Casi dos tercios de estas consisten en la sustitución de la válvula aórtica, con más frecuencia por estenosis.

En la Argentina se han realizado grandes registros multicéntricos de cirugía cardíaca (CONAREC III² y ESMUCICA³) hace más de diez años. Recientemente se realizó el registro CONAREC XVI,⁴ que arrojó como resultados que en el 62,7% de las cirugías de válvula aórtica el factor motivador de la intervención fue la estenosis, con una mortalidad del 8,9%. Determinar el grado de severidad de la estenosis aórtica (EAO) es de suma importancia, especialmente cuando los pacientes refieren síntomas (angor, disnea y/o síncope) o han presentado insuficiencia cardíaca, ya que esto determina el momento del reemplazo valvular.

En la práctica diaria, la gravedad de la EAO se evalúa con ecocardiografía Doppler mediante la medición de los gradientes transvalvulares (pico y medio) y el cálculo del área valvular aórtica efectiva, a través de la ecuación de la continuidad. Tanto las guías de la *American College of Cardiology / American Heart Association*,⁵ como las de la *European Society of Cardiology*,⁶ coinciden en que la estenosis aórtica severa asociada a síntomas, con fracción de eyección (FEy) del ventrículo izquierdo <50% o que deban ser intervenidos por cirugía de revascularización miocárdica concomitante u otra cirugía cardíaca, tiene indicación clase I para el re-

emplazo valvular aórtico.⁵⁻⁷ Sin embargo, el pronóstico cambia y la toma de decisiones se vuelve más difícil cuando el paciente presenta gradientes transvalvulares bajos, fracción de eyección normal y síntomas.⁸

Se ha comunicado que la discordancia gradientes/área puede estar determinada por la presencia de estenosis aórtica severa y concomitantemente bajo flujo. El gradiente de presión transvalvular es inversamente proporcional al área y directamente proporcional al flujo. La EAO severa con bajo gradiente y bajo flujo paradójico se encuentra aproximadamente entre el 10 y el 25% de la población con esta valvulopatía, y estudios previos sugieren que esta entidad refleja a menudo un estadio de la enfermedad más avanzado.^{7,8}

El objetivo de la presente monografía es evaluar el pronóstico y tratamiento en el subgrupo de pacientes con estenosis aórtica severa, bajo flujo, bajo gradiente y fracción de eyección conservada.

Se analizarán aspectos fisiopatológicos y diagnósticos, así como también la utilidad de métodos que se complementen con la información obtenida de los estudios diagnósticos convencionales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en julio de 2012 utilizando los motores de búsqueda PubMed y Science Direct, con las palabras clave: "aortic stenosis with low flow and preserved ejection fraction", "aortic stenosis with low gradient and preserved ejection fraction", "idem" and "follow up", "idem" and "treatment". También en la *Revista Argentina de Cardiología* utilizando las palabras clave: "estenosis aórtica con bajo gradiente y fracción de eyección conservada". Se revisaron los artículos en los que se encontraron datos sobre conceptos fisiopatológicos, seguimiento de pacientes y evaluación de tratamientos. La información se completó además con la búsqueda en libros de texto de Cardiología.

1. Residencia de Cardiología, Unidad Asistencial "César Milstein". CABA, Rep. Argentina

DESARROLLO

En la EAO, la disminución del área valvular, a partir de un punto crítico, genera incapacidad para aumentar el gasto cardíaco y, en determinadas condiciones, una caída neta del volumen minuto.¹

Esta enfermedad reconoce múltiples etiologías. En 1958, P. Wood, en una serie de 250 pacientes informó que el 80% de las EAO correspondían a válvulas con enfermedad reumática y el 20% a patología congénita. En 1965, se describió la válvula bicúspide aórtica como responsable de EAO severa en el 49% de los casos y un 33% como consecuencia de la afección reumática. Entre las malformaciones congénitas capaces de generar EAO se describen la válvula aórtica unicúspide o bicúspide. Actualmente, la válvula aórtica bicúspide afecta aproximadamente al 2% de la población y es la más frecuente de las valvulopatías congénitas. Produce un flujo turbulento que traumatiza los velos e induce cambios inflamatorios que generan fibrosis y calcificación con aumento de la rigidez de los velos y del orificio aórtico durante la edad adulta. Las válvulas unicúspides producen una obstrucción grave durante el período de lactancia y es frecuentemente mortal en niños menores a un año. En cuanto a las formas adquiridas, se describe actualmente la etiología reumática en aproximadamente el 25% de los casos, y en pacientes mayores de 70 años la causa más frecuente de EAO es la esclerodegenerativa o senil, que alcanza aproximadamente el 50%.⁹⁻¹¹

Determinar la severidad de las valvulopatías ha sido siempre un gran desafío en la Cardiología. La ecocardiografía es la herramienta que más utilidad brinda al respecto. Sin embargo, ante este desafío debemos considerar ciertos hallazgos que podrían ocasionar errores al interpretarlos. Es conocido que la elección del momento quirúrgico de esta enfermedad se basa en la presencia de síntomas o disfunción ventricular en el contexto de una EAO severa. Se puede estimar el área de apertura valvular conociendo, con el empleo del Doppler, las velocidades a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo y estableciendo los valores de velocidad que genera la estenosis valvular, aplicando estos a la ecuación de continuidad. Un área menor a 1 cm² se toma como punto de corte para determinar la severidad, al igual que un gradiente medio transvalvular mayor de 40 mmHg.^{5-7,12} Visto de esta forma, estos datos parecen claros y de su análisis se puede interpretar que es muy sencilla su aplicación para la identificación de variables pronósticas y de indicación de reemplazo valvular. Pero, ¿ocurre esto habitualmente en la práctica diaria? Algunos pacientes presentan gradientes transvalvulares bajos, pero con reducción significativa del área valvular: en este caso, si la FEy está disminuida, puede realizarse un ecocardiograma con apremio farmacológico con dobutamina para diferenciar si se trata de una estenosis verdadera o de una pseudoestenosis (debida a la mala función ventricular).^{13,14} Cuando los gradientes son bajos, la función ventricular es normal y la estenosis es severa, se tiende a aducir potenciales errores que pudieran sobrestimar el área por eco-Doppler y la conducta en estos pacientes se orienta hacia una estenosis aórtica “no significativa”, descartando el reemplazo valvular aórtico (RVA) como opción terapéutica.

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

La gravedad de la estenosis no siempre guarda correlación con la presencia de síntomas. El paciente puede permanecer asintomático por

Tabla 1. Valores normales y grado de severidad de la estenosis aórtica.

Normal	Vel ≤ 1,5 m/s	GM 5 mmHg	Área 3,0 a 4,0 cm ²
EAO leve	Vel ≤ 3 m/s	GM ≤ 25 mmHg	Área ≥ 1,5 cm ²
EAO moderada	Vel 3 a 4 m/s	GM 25 a 40 mmHg	Área 1,0 a 1,5 cm ²
EAO severa	Vel > 4 m/s	GM > 40 mmHg GP > 64 mmHg	Área < 1 cm ² Ai < 0,6
EAO crítica	Vel > 5 m/s		Área < 0,75 cm ²

EAO: estenosis aórtica. Vel: velocidad. GM: gradiente medio. GP: gradiente pico. Ai: área indexada a la superficie corporal. Adaptado del Consenso de Valvulopatías. Actualización 2006. Rev Argent Cardiol 2007;75(4):43.

varios años aun con gradientes severamente elevados.^{1,15} En la progresión de la lesión valvular se observan un incremento de 0,3 m/s por año en la velocidad del *jet* transvalvular aórtico y un aumento de 7 mmHg del gradiente de presión. Se describe cierta tendencia a una progresión más rápida en la población de pacientes con estenosis aórtica calcificada senil que en aquellos con enfermedad congénita o reumática.

Cuando aparecen angina o síncope, la supervivencia promedio sólo alcanza 2 o 3 años y es menor si se desarrolla insuficiencia cardíaca (1,5-2 años).¹

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y FACTORES HEMODINÁMICOS

Como se mencionó precedentemente, la ecocardiografía es un estudio no invasivo, libre de radiación, de bajo costo y altamente versátil.

La determinación de la gravedad de la EAO mediante este método es una herramienta fundamental en la evaluación de los pacientes que presentan soplo sistólico aórtico en la auscultación, síntomas y/o clínica de fallo de bomba. Justamente, los síntomas marcan un momento crucial en la evolución de la enfermedad, de lo que va a depender que el paciente sea seguido clínicamente con tratamiento médico o que sea derivado a cirugía de reemplazo valvular.¹⁷

En la ecocardiografía Doppler, la medición de los gradientes de presión transvalvular es dependiente del flujo y las mediciones del área valvular representan, desde un punto de vista teórico, la mejor forma de cuantificar la estenosis aórtica.^{7,9}

La ecuación de la continuidad (basada en la 2da ley de la termodinámica) asume que la tasa de flujo volumétrico que circula a través del sistema cardiovascular es constante. En otras palabras, el volumen de sangre que circula en un momento determinado es el mismo en todos los puntos del circuito. Debido a que la tasa de flujo es producto de la integral de velocidad/tiempo (VTI) y del área de sección transversal, esta relación es útil para calcular el área de la EAO mediante el registro del VTI en dos puntos y la medición del área de sección transversal en uno de ellos (tracto de salida del VI) pudiéndose determinar el otro valor correspondiente al área aórtica efectiva. Así, la estimación del área aórtica, de la velocidad del *jet* y del gradiente transvalvular es de utilidad para la clasificación de la estenosis aórtica^{16,17} (Tabla 1).

Cuando se aplica esta fórmula, no se tiene en cuenta qué variables a nivel preavalvular, valvular y posavalvular pueden alterar los gradientes:

- A nivel preavalvular, la disminución de la función ventricular es el factor más importante como generador de valores de gradientes bajos, en relación con el grado de estenosis.

- En cuanto a las características propias de la válvula, la etiología, el tipo de restricción, el nivel de calcificación o el grado de fibrosis inciden en la determinación del gradiente.
- A nivel posvalvular, la rigidez del vaso, la presión arterial, las resistencias periféricas y el grado de distensibilidad de la aorta juegan un rol importante en la determinación de la severidad.^{1,5-8}

En la EAO, la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) se evalúa habitualmente mediante la fracción de eyección (FEy) o la fracción de acortamiento endocárdico (FAe); una FEy <35% se asocia con un peor pronóstico intraoperatorio y posoperatorio con respecto a una FEy normal.^{5,6,8,9} La hipertrofia ventricular es un mecanismo compensador en la EAO, debido a que normaliza el estrés parietal sistólico (de acuerdo con la ley de Laplace), el cual inicialmente se halla aumentado debido al incremento de la presión durante la sístole.^{1,8} A medida que se desarrolla la hipertrofia, la geometría ventricular se va modificando, pasando de la remodelación concéntrica a la hipertrofia concéntrica y, en los estadios finales, a la hipertrofia excéntrica, con dilatación ventricular. Sin embargo, la FEy habitualmente es normal en los pacientes con hipertrofia concéntrica y se observa disminuida con más frecuencia cuando se asocia con hipertrofia excéntrica.^{1,12}

El interrogante es, frente a un paciente que presenta EAO severa, con bajos gradientes, con hipertrofia (o no) y FEy "conservada": ¿realmente estamos en presencia de ventrículos con función sistólica normal, o estaremos ante la presencia de disfunción miocárdica incipiente? En la búsqueda de esta respuesta, surge la necesidad de evaluar la función ventricular de una forma diferente a la FEy y a la FAe. Uno de los métodos que existen es la fracción de acortamiento mesoparietal (FAM), que es un parámetro que reflejaría mejor la función sistólica del VI en presencia de hipertrofia y que se obtiene a partir de parámetros convencionales de modo M.¹⁸

Otro punto a tener en cuenta es que la EAO severa con bajo flujo en presencia de FEy normal estaría asociada a la disminución de la distensibilidad aórtica con los consiguientes aumentos de la poscarga global, aumento de la resistencia periférica, cambios en la geometría ventricular y disminución leve del inotropismo.¹⁹⁻²¹

Es por esta razón que, en un intento por comprender la fisiopatología de esta entidad, se han aplicado nuevos parámetros,²² como:

- La impedancia valvuloarterial (Zva)
- La carga vascular
- La carga valvular
- La fracción de acortamiento mesoparietal

Estos parámetros serán desarrollados en el apartado siguiente.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VI

El grado de compromiso de la función sistólica del VI es un potente predictor de evolución clínica en muchas enfermedades cardiovasculares, incluida la estenosis aórtica.

Uno de los métodos más utilizados para evaluar la función sistólica del VI es la FEy, que puede ser medida por ecocardiograma, utilizando el método de Simpson, y la fracción de acortamiento endocárdica, entre otros. Como se mencionó anteriormente, una FEy <35%, se asocia con peor

$$FAM = \frac{(DDVI + h) - (DSVI + 2a')}{(DDVI + h)} \times 100$$

donde

h: espesor diastólico combinado ($PP_d + SIV_d/2$)

hfs: espesor sistólico combinado ($PP_s + SIV_s/2$)

DDVI: diámetro diastólico del VI

DSVI: diámetro sistólico del VI

a': punto mesoparietal en sístole calculado a partir de la siguiente fórmula

$$a' = \frac{1}{2} \left[\sqrt{\frac{hfs \cdot (2DDVI + h) \cdot (DSVI + hfs)}{(DDVI + h)} + DSVI^2} - DSVI \right]$$

Figura 1. Fórmula del cálculo de la fracción acortamiento mesoparietal. De: Migliore RA, Chianelli OP y cols. Evaluación de la función sistólica en la estenosis aórtica mediante la fracción de acortamiento mesoparietal y su relación con la hipertrofia. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:439-444.

evolución. Cabría preguntarse si todos los pacientes con EAO severa y FEy normal tienen realmente la función sistólica del VI conservada.

Se evaluó la FAM en pacientes portadores de EAO en relación con el grado de hipertrofia parietal y el compromiso de la función ventricular en esta población.¹⁸ La FAM se calculó utilizando la fórmula de Koide a partir de las mediciones obtenidas en el modo M (**Figura 1**). Se estudiaron en forma prospectiva 33 pacientes con EAO con área valvular aórtica (AVA) <1 cm²¹⁸ y FEy normal, comparados con 25 individuos sanos y también con FEy conservada. Presentaban edad promedio de 67±8 años; los portadores de EAO fueron divididos en tres grupos de acuerdo con el espesor parietal relativo y sin diferencias estadísticas en cuanto a la severidad de la estenosis cuantificada por ecocardiografía; se observó una disminución de la fracción de acortamiento mesoparietal en comparación con el grupo control (23±6% vs. 18±6%; p=0,001) a pesar de valores similares de fracción de eyección (65±8% grupo control vs. 63±16% en la EAO; p=NS) y de fracción de acortamiento endocárdica (39±6% grupo control vs. 36±11% en EAO; p=NS)¹⁸ (**Figuras 2 y 3**).

Como está referido en este estudio, no se debe considerar al VI como un sincicio, ya que su pared está formada por bandas musculares (músculos sinoespirales y bulboespirales superficiales y profundos) y que a nivel de los músculos papilares en el eje menor del VI las fibras poseen diferentes direcciones: las endocárdicas se dirigen de base a punta, las mesoparietales son circunferenciales y las epicárdicas van de base a punta pero algo más oblicuas.²³ Para el cálculo de la FAM se debe considerar al VI formado por dos celdas, y la unión de estas está en el punto mesoparietal en diástole que se encuentra equidistante entre el endocardio y el epicardio. En la sístole este punto se desplaza hacia el tercio externo de la pared. De esta forma, se puede considerar que la FAe y la FEy reflejan la función de cámara del VI, que depende de la geometría ventricular, y la FAM evalúa mejor la función miocárdica.^{18,23}

FEY NORMAL DEL VI NO SIGNIFICA FUNCIÓN MIOCÁRDICA NORMAL

En el subestudio del SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*),²⁴ se demostró que: 1/3 de los pacientes con estenosis aórtica severa, asintomáticos y con función sistólica del VI conservada, tenían algún grado de disfunción miocárdica reflejada por la reducción del acortamiento mesoparietal; también se vio que la carga global (valvular más arte-

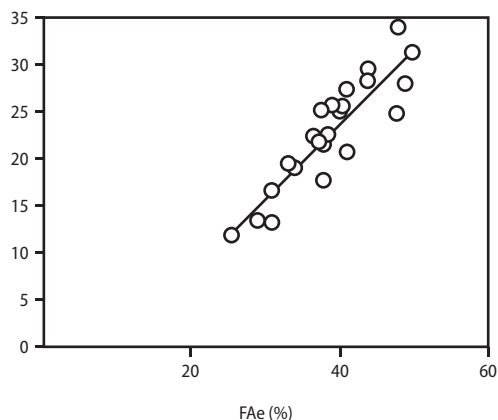


Figura 2. Recta de regresión entre la fracción de acortamiento mesoparietal (Fam) y la fracción de acortamiento endocárdico (FAe) en el grupo control. Extraído de: Migliore R y cols. Evaluación de la función sistólica en la estenosis aórtica mediante la fracción de acortamiento mesoparietal. Su relación con la hipertrofia. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:439-444.

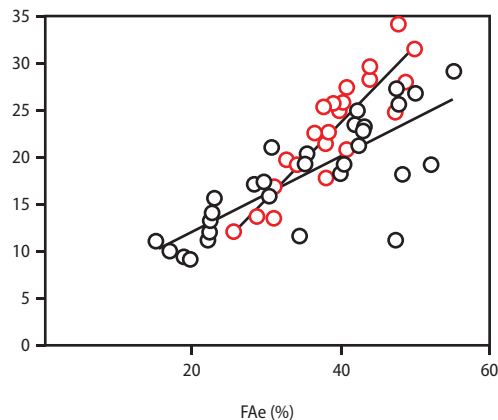


Figura 3. Recta de regresión entre la fracción de acortamiento mesoparietal (Fam) y la fracción de acortamiento endocárdico (FAe) en el grupo control y en los pacientes con EAO en comparación con el grupo control, que indica un valor menor de Fam en la EAO para un mismo valor de FAe. Extraído de Migliore R y cols. Evaluación de la función sistólica en la estenosis aórtica mediante la fracción de acortamiento mesoparietal. Su relación con la hipertrofia. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:439-444.

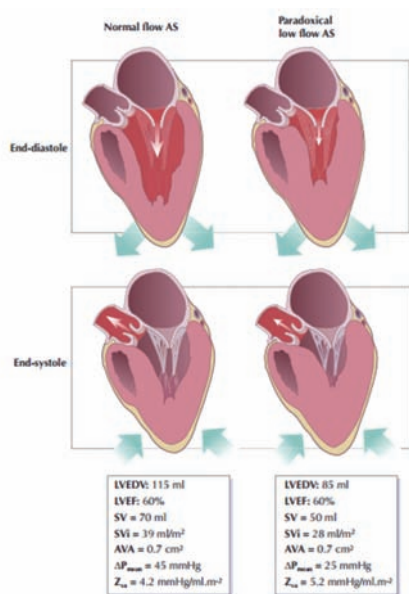


Figura 4. Comparación entre la geometría ventricular izquierda típica y los hallazgos ecocardiográficos en la EAO con flujo normal vs. la EAO con bajo flujo. AVA: área válvula aórtica. VFD: volumen de fin de diástole del VI. FEy: fracción de eyección del VI. VS: volumen sistólico. Z_{va}: impedancia valvuloarterial. ΔP: gradiente medio transvalvular. Extraído de: Pibarot P et al. Aortic stenosis: look globally, think globally. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2009;2:400-403.

rial) y la carga hemodinámica estimada por la impedancia valvuloarterial fueron los principales determinantes de la disfunción miocárdica; por último, se evidenció que 1/3 de los pacientes asintomáticos con EAO severa tenían reducción del volumen sistólico a pesar de la función sistólica conservada. Todo esto asociado con el remodelado concéntrico más pronunciado, la menor cavidad ventricular, el incremento de la carga global del VI y la reducción del acortamiento mesoparietal^{19,21,24} (**Figura 4**). Lo que sería normal para un ventrículo con geometría conservada puede ser anormal para un ventrículo con remodelado concéntrico. Entonces una FEy > 50% no excluye la presencia de disfunción miocárdica intrínseca.²⁵

FEY NORMAL DEL VI NO SIGNIFICA VOLUMEN SISTÓLICO NORMAL

Se ha demostrado que alrededor de 1/3 de los pacientes con EAO severa tienen reducción del volumen sistólico.^{19,24} En la mayoría de estos pacientes se evidencia que la reducción del gasto del VI trae aparejado una disminución del gradiente transvalvular y lo que se ha llamado una “pseudonormalización” de la presión arterial. Clínicamente, la EAO y la hipertensión parecieran ser “menos severas” teniendo en cuenta los gradientes transvalvulares y la presión arterial, cuando, de hecho, estos pacientes poseen una carga hemodinámica global mayor y una disfunción miocárdica más pronunciada, que refleja, en realidad, un mayor estadio en la evolución de la enfermedad.^{19,21,26}

STRAIN Y STRAIN RATE EN PACIENTES CON EAO SEVERA Y FEY CONSERVADA

Como bien es sabido, el incremento del estrés mesoparietal trae aparejado el deterioro en la función del ventrículo izquierdo, a pesar de que la FEy se encuentre en rangos de normalidad.²⁷ En este estadio, el recambio valvular puede mejorar la función ventricular.¹⁹ La detección de cambios “sutiles” en la función sistólica del VI (aun cuando la FEy se encuentre preservada) nos puede ayudar a decidir en forma temprana el tratamiento más adecuado para el paciente.²⁸ En este sentido, el análisis de la deformación miocárdica (*strain*) ha demostrado ser un método adecuado para evaluar las propiedades de contractilidad miocárdica y caracterizar de una mejor forma los cambios en la performance del VI de pacientes con EAO severa.²⁸⁻³⁰ El *strain* con la técnica del *speckle tracking* en dos dimensiones (2D-STI) permiten, independientemente del ángulo de incidencia, la evaluación del porcentaje y la tasa de deformación miocárdica en tres direcciones: radial, circunferencial y longitudinal, dando información sobre la contractilidad miocárdica.³¹ Cabe mencionar un estudio, publicado por *Heart* en 2008,³¹ en el cual

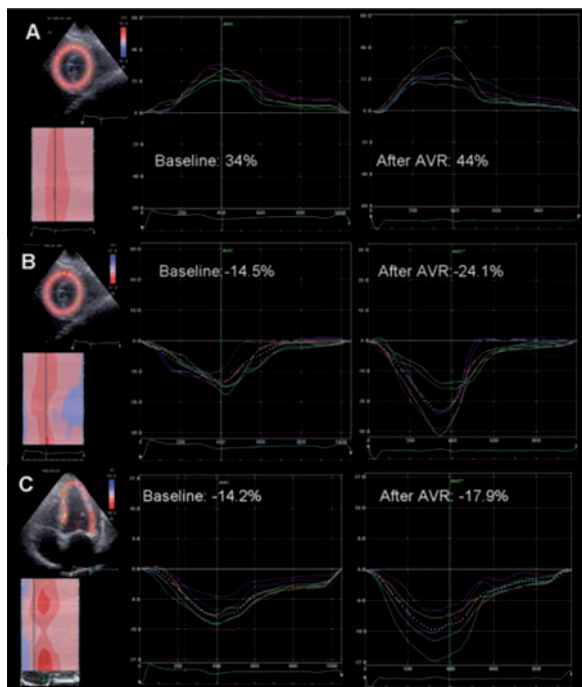


Figura 5. Ejemplo del análisis del strain radial (A), circunferencial (B) y longitudinal (C) antes y después del reemplazo valvular aórtico. Luego del reemplazo se observa un incremento de la deformación miocárdica en las tres direcciones, como se indica en las figuras, mientras que la FEy no cambia (53-55%). Extraído de: Delgado V, Laurens F, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *European Heart Journal* 2009;30:3037-3047.

Bauer F et al. analizaron el beneficio de la evaluación preoperatoria, con Doppler tisular, en pacientes portadores de EAO severa y FEy conservada, en relación con la morbilidad posoperatoria, relacionada con el decremento de la hipertrofia ventricular. Este estudio concluye que, independientemente de la FEy medida por los métodos convencionales, el *strain rate* es determinante en predecir la regresión de la hipertrofia luego del reemplazo valvular aórtico, ya que pacientes (con FEy normal) que presentaban decremento en la función miocárdica medida con *strain* preoperatoria mejoran estos parámetros posteriormente al reemplazo valvular.³¹

En otro estudio publicado por la *European Heart Journal* (2009),²⁸ Delgado V et al. analizaron la deformación y la tasa de deformación miocárdica en pacientes con EAO severa y FEy conservada, antes y después del reemplazo valvular aórtico. Se evaluó el *strain* radial, circunferencial y longitudinal en 73 pacientes. Este estudio arrojó como resultados que los pacientes portadores de EAO severa y FEy conservada, comparados con los controles, tenían inicialmente un decremento importante en la deformación y la tasa de deformación miocárdica radial ($33,1 \pm 14,8\%$, $p=0,2$; $1,7 \pm 0,5$, $p=0,003$), circunferencial ($-15,2 \pm 5,0\%$, $p=0,001$; $-0,9 \pm 0,3$, $p=0,0001$) y longitudinal ($-14,6 \pm 4,1\%$, $p=0,0001$; $-0,8 \pm 0,2$, $p=0,0001$), y que 17 meses posteriores a la cirugía de reemplazo valvular estos valores mostraron mejoras significativas (Figuras 5 y 6).

Recientemente se publicó un estudio que evaluó el *strain* en pacientes con EAO severa y FEy normal previo al reemplazo valvular.³² Comparados con veinte voluntarios sanos, los pacientes con EAO severa tenían valores que fueron significativamente menores de *strain* longitudinal, circunferencial y radial, a pesar de tener una FEy conservada. En este estudio el *strain* mejoró significativamente luego del reemplazo valvular aórtico,

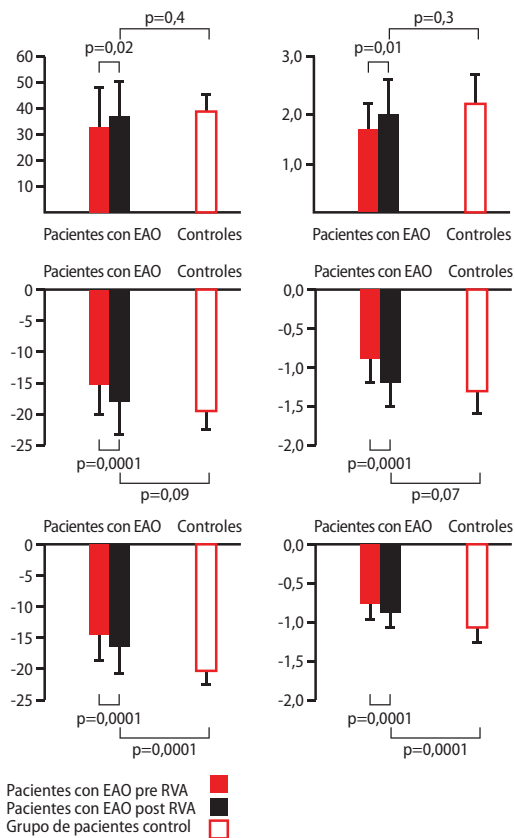


Figura 6. Cambios en la deformación y en la tasa de deformación miocárdica, radial, circunferencial y longitudinal. Los pacientes con EAO severa y FEy conservada están representados por las barras blancas antes de la cirugía y por las barras negras posrecambio valvular. Con barras grises está representado el grupo control de pacientes sanos. Extraído de: Delgado V, Laurens F, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *European Heart Journal* 2009;30:3037-3047.

mientras que la FEy no se modificó, por lo que los autores sugieren que existiría un daño miocárdico incipiente a pesar de tener FEy normal.

EVALUACIÓN DE LA CARGA VASCULAR Y VALVULAR

La disfunción ventricular izquierda en la EAO está relacionada con el exceso de la poscarga. Este aumento de la poscarga puede deberse a la reducción del área valvular aórtica (AVA), a cambios en la geometría ventricular y a ciertas características de la vasculatura arterial. Es así que, en la EAO, la relación FEy/poscarga es compleja, ya que al efecto de obstrucción del tracto de salida del VI se agregan las fuerzas que se oponen a la eyección dependientes de características físicas de las arterias, como la impedancia arterial (representada por la relación entre la presión y el volumen aórtico y de la resistencia periférica), la rigidez de la pared aórtica, las propiedades de la inercia sanguínea y de las ondas de reflexión que se producen en las bifurcaciones arteriales.^{8,33-36} El concepto de impedancia valvuloarterial (Zva)^{8,36} surge con el fin de cuantificar la poscarga global en la EAO. Zva representa el costo en mmHg para cada ml de sangre por superficie corporal expulsada por

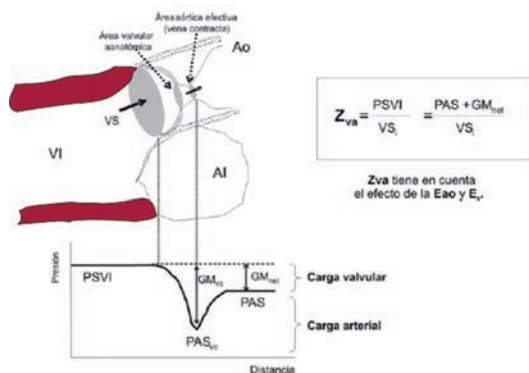


Figura 7. Impedancia valvuloarterial (Zva). Incluye el efecto de la estenosis valvular a través del índice de pérdida de energía y de la distensibilidad arterial. Extraído de: Migliore RA y cols. Efecto de la elastancia arterial efectiva sobre la función sistólica ventricular izquierda en la estenosis aórtica grave. Rev Argent Cardiol 2008;76:278-285.

el VI, e incluye: el grado de obstrucción valvular, la complacencia arterial y sistémica y la respuesta ventricular.¹² Se considera que un valor mayor a 5 mmHg/ml/m² representa un nivel de sobrecarga que excede la capacidad compensatoria del VI. La Zva incluye el efecto de la estenosis valvular a través del índice de pérdida de energía (IPE), el cual tiene en cuenta la recuperación de la presión para el cálculo del área valvular efectiva (**Figura 7**).

En un estudio desarrollado por Migliore R y cols. se evaluó la carga vascular y valvular en la estenosis aórtica severa con bajo flujo, bajo gradiente y FEy conservada.⁸

- La carga valvular aórtica se calculó utilizando los siguientes parámetros:
 - El **área valvular efectiva** (evaluada mediante la ecuación de la continuidad).
 - La **resistencia valvular aórtica (RVS)** pico y media mediante la siguiente fórmula:

$$RVS = 1,333 \times \text{gradiente (pico o medio, en mmHg)} / \text{flujo aórtico (ml/s)}$$
 (con flujo aórtico calculado como el volumen sistólico en mililitros dividido el tiempo eyectivo en segundos).
 - El **índice de pérdida de energía (IPE)**, el cual tiene en cuenta la recuperación de la presión a nivel de la aorta ascendente y por lo tanto el gradiente valvular más "real", evitando la sobrestimación que podría surgir con la ecuación de la continuidad:

$$IPE (cm^2/m^2) = [(AVA \times AA) / (AA - AVA)] / SC$$
 donde AA (cm²) es el área de corte transversal aórtica calculada a nivel de la unión sinotubular y SC (cm²) es la superficie corporal.⁴
- La carga vascular utiliza:
 - La **presión de pulso (PP)**, estimada como la diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica.
 - El **cociente PP/VS** (volumen sistólico), como índice de distensibilidad arterial.
 - La **elastancia arterial efectiva (Ea)**, como cociente entre la presión de fin de sístole (PFS) y el VS (**Figura 8**).

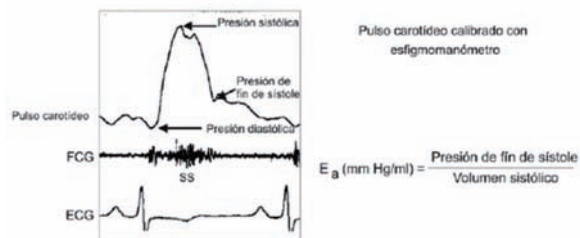


Figura 8. Carotidograma calibrado con la presión registrada por esfigmomanometría. FCG: fonocardiograma. ECG: electrocardiograma. SS: soplo sistólico. Extraído de: Migliore RA y cols. Efecto de la elastancia arterial efectiva sobre la función sistólica ventricular izquierda en la estenosis aórtica grave. Rev Argent Cardiol 2008;76:278-285.

- La carga global (valvular más vascular), con el cálculo de Zva (impedancia valvuloarterial),
 - $Zva = PSVI / VS$ (presión sistólica del VI) / VS, donde
 $PSVI = PAS$ (presión arterial sistólica) + GM (gradiente medio)
- La función sistólica del VI fue evaluada mediante el cálculo de la FEy por un método convencional (Simpson).

Los pacientes con EAO con bajo flujo tuvieron menores AVA, gradiente medio e índice de pérdida de energía comparados con el grupo de pacientes con EAO y flujo normal. Además, la carga vascular y la Zva fueron significativamente mayores en este grupo. En el análisis univariado, el volumen sistólico se relacionó en forma inversa con la Ea, la RVS y la Zva. Sin embargo, en el análisis multivariado, solo la Ea se comportó como predictor independiente de la disminución del volumen sistólico. Los resultados de este estudio permitirían inferir que la fisiopatología del bajo flujo en estos pacientes estaría en íntima relación con el aumento significativo de la carga vascular.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Estudios recientes han reportado que la estenosis aórtica severa, con bajo gradiente, bajo flujo y FEy conservada, refleja un estadio más avanzado de la enfermedad.^{19,37}

Cerca del 10 al 25% de los pacientes con EAO severa tienen paradójicamente bajo flujo⁷ y es este uno de los factores que participan en la discordancia entre los gradientes, el área y la FEy, junto con los mencionados anteriormente.

En el año 2007, Hachicha Z et al.¹⁹ presentaron una serie de 512 pacientes con EAO severa y FEy conservada (65% con flujo normal y 35% con bajo flujo paradójico). En un seguimiento de 25 meses, los pacientes con bajo flujo paradójico presentaron una mortalidad total del 19% contra el 11% de los pacientes con flujo normal (p≤0,01). Con respecto al tratamiento quirúrgico, al 47% del grupo con bajo flujo se le realizó reemplazo valvular aórtico contra el 65% de los pacientes con flujo normal. Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico en ambos grupos tuvieron menor mortalidad respecto de quienes recibieron tratamiento médico (8% vs. 23%; p≤0,01). Igualmente, dentro del subgrupo de bajo flujo paradójico, los pacientes que recibieron trata-

miento quirúrgico tuvieron una mortalidad del 7,8% vs. 29% de los que recibieron tratamiento médico (**Figura 9**). Es de destacar que no hubo diferencias en la mortalidad entre los pacientes con flujo normal y bajo flujo que recibieron tratamiento quirúrgico.

Posteriormente, en una serie de 215 pacientes, 48% mujeres y edad de 77 ± 10 años,²⁰ se comparó la evolución de pacientes con EAO severa con gradiente alto y bajo. En el grupo con bajo gradiente medio (≤ 30 mmHg), el 19% de los pacientes falleció antes del reemplazo valvular contra el 9,5% del grupo con gradiente elevado. Además, sólo el 33% de los pacientes con bajo gradiente finalmente fue sometido a reemplazo valvular aórtico, mientras que al 58% del grupo de gradiente alto se le realizó dicha cirugía. Los autores sugieren que la menor tasa de reemplazo valvular sería uno de los factores que influyó en la mayor mortalidad en el grupo de bajo gradiente.

El tratamiento quirúrgico también se evaluó en un estudio donde Tarantini G et al.³⁸ compararon en forma retrospectiva 102 pacientes con EAO severa con bajo gradiente medio y FEy > 50% divididos en dos grupos: 73 sometidos a RVA y 29 con tratamiento médico conservador, con una media de seguimiento de 3,5 años. La evaluación de los gradientes se realizó tanto por ecocardiografía transtorácica como por cateterismo cardíaco. La mortalidad intraoperatoria fue del 2,7%. La mortalidad global fue del 37% en pacientes sometidos a RVA y 62% en pacientes con tratamiento médico. Los hallazgos de este trabajo sugieren que los pacientes con EAO severa, bajo gradiente y función conservada tienen peor pronóstico cuando se realiza tratamiento médico conservador. El RVA se asoció con baja mortalidad perioperatoria y se lo consideró como el mayor predictor de mejoría de la supervivencia y del estado clínico funcional, independientemente del volumen sistólico. Resulta llamativo el porcentaje bajo de mortalidad intraquirúrgica. También se observa que, en comparación con estudios previos,^{19,37,39} el reemplazo valvular en esta serie se realizó en el 72% de los pacientes, mientras que en trabajos previos el RVA se practicó al 33% a 43% de los pacientes. Otro punto a tener en cuenta fue que la decisión del tratamiento quirúrgico estuviera basada en la aparición de síntomas, presentes en el 88% de los pacientes, en comparación con otros estudios, como el de Hachicha Z et al.,¹⁹ donde el status sintomático de los pacientes no es jerarquizado en la decisión del tratamiento quirúrgico, o en el trabajo de Barasch E et al.,²⁰ donde solo el 24% de los pacientes enrolados presentaban síntomas. Sin embargo, como es conocido, la aparición de síntomas es relevante en la historia natural de la EAO ya que influyen en la decisión del momento quirúrgico.

Recientemente, Clavel A et al. publicaron un estudio⁷ donde evaluaron el pronóstico en este subgrupo de pacientes (EAO, bajo flujo, bajo gradiente y FEy conservada) en términos de mortalidad e indicación de RVA. Se evaluaron 561 pacientes divididos en tres grupos: pacientes con EAO severa, bajo flujo paradójico, bajo gradiente y FEy conservada, pacientes con EAO severa con altos gradientes y flujo normal, y pacientes con EAO moderada. El *endpoint* primario de este estudio fue la mortalidad por todas las causas y la mortalidad de causa cardiovascular (independientemente de si hubo o no reemplazo valvular) y el *endpoint* secundario fue la RVA y el combinado de RVA y mortalidad por todas las causas. De los resultados de este estudio surge que el subgrupo de pacientes con EAO severa, bajo gradiente y bajo flujo tuvo menor incidencia de RVA tanto al año (29% vs. 54%) como a los 5 años

(55% vs. 85%), así como mayor mortalidad por todas las causas con respecto a los pacientes con altos gradientes y flujo normal (11% vs. 9% al año y 36% vs. 26% a los 5 años) (**Figura 10**). La presencia de enfermedad coronaria concomitante fue similar en ambos grupos (43% vs. 53%), al igual que la presencia de sintomatología caracterizada como moderada a severa (56% vs. 58%). En el análisis multivariado de este estudio se observó que los factores independientes de mortalidad por todas las causas fueron la edad, el tratamiento conservador, el deterioro de la función ventricular y la EAO severa con bajo gradiente y bajo flujo. En cuanto al tipo de tratamiento, el reemplazo valvular aórtico se asoció a mayor supervivencia en los tres grupos de pacientes.

Los autores hallaron que el subgrupo de pacientes con EAO severa con bajo flujo y bajo gradiente transvalvular tiene peor pronóstico cuando se los compara con el grupo de pacientes con EAO severa y gradientes altos; este pronóstico mejoraría con el tratamiento quirúrgico (RVA).⁷ Estos hallazgos sugieren, reiterando lo que se mencionó previamente, que esta entidad representa un estadio más avanzado de la enfermedad, donde la presencia de un daño miocárdico intrínseco y una restricción fisiológica contribuirían al bajo gasto cardíaco en presencia de FEy conservada. Otro factor que parece influir en el peor pronóstico de este grupo es la derivación tardía a reemplazo valvular. Este retraso puede deberse a que estos pacientes tienden a subdiagnosticarse o a subestimarse su gravedad, con el consiguiente retraso en la decisión de indicar el tratamiento quirúrgico.⁷

Las decisiones terapéuticas se apoyan predominantemente en los parámetros medidos por ecocardiografía convencional (GM, velocidad pico y FEy). Por lo tanto, basándonos en los resultados de estos estudios, sería importante enfatizar en la realización de una evaluación más profunda, donde se puedan identificar de una manera fidedigna parámetros de severidad con el fin de indicar el tratamiento quirúrgico en forma más temprana y ofrecerle, así, el tratamiento que más beneficie al paciente.

REEMPLAZO AÓRTICO TRANSCUTÁNEO (TAVI). ¿UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA?

En esta búsqueda no se encontraron trabajos que analicen esta técnica en los pacientes con bajo flujo y FEy conservada. El TAVI sí fue analizado en los pacientes con bajo flujo con deterioro de la FEy.⁴⁰ Sobre las bases del German Transcatheter Valve Registry,^{41,42} se hallaron 1302 procedimientos de TAVI, 149 de ellos en pacientes con EAO severa con bajo gradiente transvalvular y el resto en pacientes con EAO severa y altos gradientes. Aquellos del grupo de gradientes bajos eran más jóvenes ($80,9 \pm 6,3$ años vs. $81,9 \pm 6,2$ años) y presentaban un porcentaje mayor de comorbilidades reflejado en un EuroSCORE mayor ($26,8 \pm 16,6$ vs. $20,0 \pm 13,2$; $p < 0,0001$). En ambos grupos los pacientes se encontraban severamente sintomáticos en el momento del procedimiento. Los resultados de este estudio evidencian que a los 30 días y al año posterior al TAVI, el grupo de pacientes con bajo flujo presentó mayor mortalidad comparado con el grupo de altos gradientes (12,8% y 36,9% vs. 7,4% y 18,1%). En cuanto a las características del procedimiento y las complicaciones relacionadas con él, fueron similares en ambos grupos. Si bien los pacientes pertenecientes al grupo de EAO y bajo gradiente tuvieron mayor mortalidad, la mejoría en la calidad de vida y en la clase funcional posterior al TAVI fueron significativas.

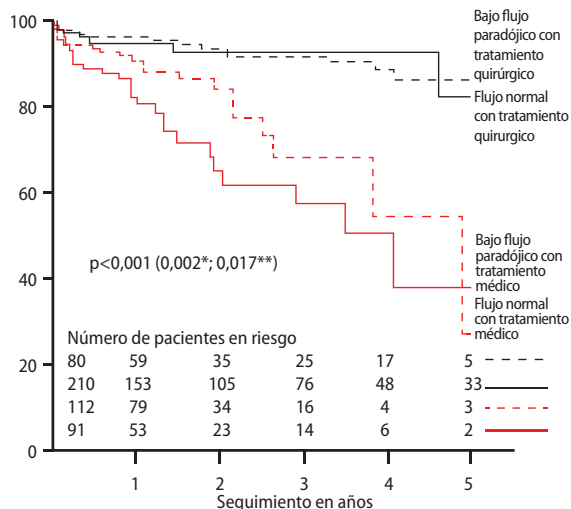


Figura 9. Supervivencia de los pacientes con flujo normal y pacientes con bajo flujo paradójico, en función del tipo de tratamiento: médico vs. quirúrgico. Los números indican los pacientes en riesgo en cada etapa del seguimiento. * p ajustado por edad y sexo. ** p ajustado por edad, sexo y Zva. Adaptado de: Hachicha Z, et al. Paradoxical low flow, low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-2864.

La función ventricular posterior a este procedimiento es comparable con el RVA por cirugía convencional, observándose una mejor recuperación de la misma, lo que sugiere que el TAVI como posibilidad terapéutica en estos pacientes es factible, apoyándose en el beneficio clínico otorgado.

Sobre estos resultados en el grupo con FEy deteriorada, y teniendo en cuenta que los pacientes con bajo flujo y FEy conservada también presentan mayor riesgo tanto intraoperatorio como en el seguimiento en comparación con el grupo con gradientes altos, es posible preguntarse si el reemplazo aórtico transcutánneo podría ser utilizado como alternativa terapéutica.

DISCUSIÓN

Conforme a los datos de los trabajos mencionados, aproximadamente el 25% de los pacientes con EAO severa presentan bajo gradiente, bajo flujo y FEy normal. Se vio que estas discordancias se pueden deber a errores diagnósticos de carácter técnico, lo cual requiere otro tipo de método que evalúe de una forma más fidedigna la función miocárdica, no descartando que pacientes con FEy normal presenten en realidad un deterioro incipiente de la función.

Las implicancias clínicas, el diagnóstico y el pronóstico de pacientes con EAO severa, gradientes bajos y bajo flujo, pero con deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo, han sido ampliamente estudiadas. Como es sabido, en este grupo de pacientes el reemplazo valvular se asocia con mejoría significativa en la supervivencia a largo plazo, a pesar de presentar mayor mortalidad intraquirúrgica.¹

En el grupo de pacientes que presentan EAO severa, bajo gradiente y bajo flujo, pero con FEy conservada, surgen dudas en cuanto al grado de severidad y, con ello, en la estrategia terapéutica de elección.

Recientemente, Pibarot P et al. propusieron un algoritmo diagnóstico para la evaluación de la EAO severa por área y con gradiente medio < 40 mmHg³⁷ (Figura 11). Sin embargo, analizando la medición

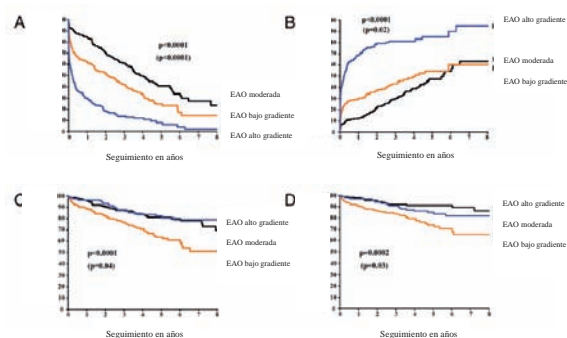


Figura 10. Curvas de Kaplan y Meier. **A.** AVR o muerte. **B.** AVR. **C.** Sobrevivencia por todas las causas. **D.** Sobrevivencia de causa cardiovascular. MAS: estenosis aórtica moderada. HG-SAS: pacientes con estenosis aórtica severa y altos gradientes. PLG-SAS: pacientes con bajo flujo paradójico y bajo gradiente. Adaptado de: Clavel M, et al. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low flow, low gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(14):1259-1267.

de la impedancia, existen ciertas limitaciones que se deberían tener en cuenta, a saber:

- La Zva no considera la carga global del VI en pacientes con aorta pequeña (<30 mm de diámetro), ya que la energía cinética se transforma en energía potencial aumentando significativamente la presión distal a la estenosis.
- La Zva no considera por separado los componentes vascular y valvular.
- Se debe tener en cuenta que un paciente con EAO leve a moderada e hipertensión arterial severa, en el que el volumen sistólico está disminuido, el valor de Zva puede presentar valores similares a los de una EAO severa. En este caso el tratamiento estaría dirigido al control de la presión arterial y no al reemplazo valvular aórtico.
- Para un correcto cálculo de Zva, los pacientes deberían tener control óptimo de la presión arterial en el momento de su valoración.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, algunos sugieren continuar con la utilización de los criterios ecocardiográficos clásicos para la evaluación de la EAO, descartando la utilidad de la medición de la Zva.⁴³

Distintos autores propusieron diferentes métodos de evaluación de la función ventricular izquierda, poniendo en tela de juicio que la FEy sea el método más adecuado para evaluar este parámetro.^{8,19,28} Así, frecuentemente, la función ventricular medida por métodos ecocardiográficos convencionales en pacientes con EAO severa que revelan una FEy "normal" presenta clara disfunción cuando se evalúa la fracción de acortamiento mesoparietal o cuando se utiliza la técnica de *strain* o de *strain rate* para determinar el grado de deformación miocárdica e inferir así la función ventricular.²⁸⁻³⁰

Con respecto al pronóstico en estos pacientes, los estudios citados reflejan que es peor cuando se lo compara con estenosis aórtica con alto gradiente y FEy conservada.^{7,37-39} La mortalidad global ronda, según las distintas series, entre el 19% y el 36% con seguimientos a 2 y 5 años.^{7,19} Dentro del grupo con bajo gradiente, el pronóstico empeora cuando no se realiza el reemplazo valvular.³⁸ También este grupo presenta una

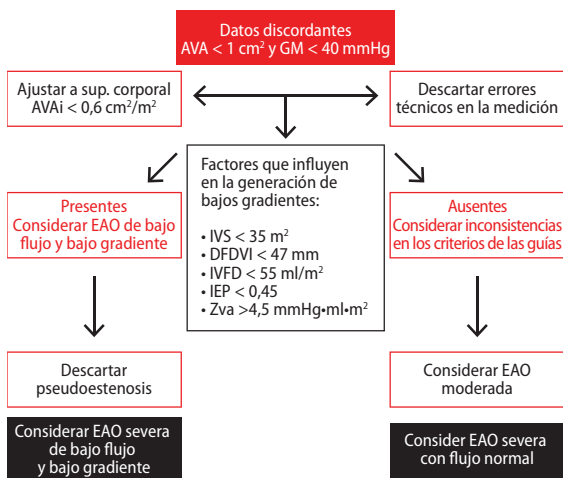


Figura 11. Algoritmo propuesto para el diagnóstico diferencial de EAO severa y FEy normal, con gradiente medio < 40 mmHg. IVS: índice de volumen sistólico. DFDVI: diámetro de fin de diástole del VI. IVFD: índice de volumen de fin de diástole. IEP: índice de espesor parietal. Zva: índice de poscarga global del VI. Adaptado de: Pibarot P, et al. Assessment of aortic stenosis severity: when the gradient does not fit with the valve area. *Heart* 2010 96;1431-1433.

menor tasa de derivación al tratamiento quirúrgico. Casi la mitad de los pacientes con bajo flujo no recibió tratamiento quirúrgico en su evolución; incluso, como se ve en la serie más reciente, sólo el 29% fue intervenido antes del año. Esto es llamativo, teniendo en cuenta que el 58% de estos presentaba síntomas importantes. Una de las razones de este retraso en el tratamiento puede deberse a que no se jerarquiza debidamente el área valvular, tendiendo a considerar la estenosis aórtica como menos severa al no presentar gradientes elevados y considerar la función sistólica del VI como conservada, por el hecho de tener FEy normal. Entonces se asume a los pacientes como "menos enfermos", cuando en realidad se trata de pacientes con un compromiso mayor en el estadio de la enfermedad.

Sobre la base de los resultados citados en los estudios mencionados, los pacientes portadores de EAO severa, con bajo gradiente, bajo flujo y FEy conservada deberían derivarse al reemplazo valvular. También se evidenció que, a pesar de mejorar la sobrevida y la calidad de esta, los pacientes con bajo flujo paradójico tienen mayor riesgo intraoperatorio comparados con aquellos que presentan función conservada y altos gradientes; por lo tanto, cabría preguntarse si existe otra alternativa al reemplazo por cirugía convencional, habiendo quedado demostrado que los resultados en cuanto a la cantidad y la calidad de vida mejoran significativamente luego del RVA.

El TAVI podría ser una alternativa atractiva en el subgrupo de EAO seve-

ra, bajo gradiente, bajo flujo y FEy conservada. Si bien no hay evidencia suficiente en este grupo de pacientes, sería razonable considerarlo en los que tienen alto riesgo quirúrgico, teniendo en cuenta que el mejor tratamiento es el reemplazo valvular.

CONCLUSIÓN

La EAO severa con bajo flujo, bajo gradiente y FEy conservada se presenta en aproximadamente el 25% de los pacientes con EAO.

La presencia de FEy normal no implica necesariamente función miocárdica normal. Se han desarrollado métodos diagnósticos como la medición de la Zva, la FAM y el análisis de la deformación miocárdica mediante el *strain*, que pueden ser de utilidad para valorar el deterioro incipiente de la función ventricular.

Según la evidencia disponible, los pacientes con EAO severa y bajo flujo paradójico representan un grupo con un estadio más avanzado de la enfermedad, que muchas veces es subestimado, lo que conlleva una menor derivación a tratamiento quirúrgico.

Está demostrado que el RVA mejora la sobrevida así como también la calidad de vida en el seguimiento alejado comparado con el tratamiento médico. Se vio que el retraso en la cirugía es un factor pronóstico de peor evolución. Es por esta razón que es de suma importancia la correcta evaluación de la severidad de la EAO y de la función ventricular, a fin de indicar el tratamiento quirúrgico a tiempo.

ABSTRACT

Valvular heart disease causes 10 to 20 per cent of all cardiac surgery in the United States. Two third of them consist in replacement of the aortic valve stenosis. In Argentina, stenosis causes the 62.7 per cent of aortic valve surgeries.

Twenty five per cent of patients with severe aortic stenosis have low gradient, low flow, and preserved ejection fraction. The presence of normal ejection fraction do not imply always normal myocardial function. Low flow is one of the factors involved in the discrepancy between the gradients, the area and the ejection fraction.

These findings suggest that this entity represents a more advanced stage of the disease, so the prognosis changes and the treatment strategy becomes more difficult.

Key words: aortic stenosis with low flow and preserved ejection fraction, aortic stenosis with low gradient and preserved ejection fraction.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P. Braunwald Tratado de Cardiología. Texto de medicina cardiovascular. Novena edición. Barcelona, España: Elsevier; 2013.
2. Ciruzzi M, Henquin R, Aranda G y cols. CONAREC III. Evolución de los pacientes sometidos a cirugía coronaria. *Rev Argent Cardiol* 1996;64:91-100.
3. Investigadores ESMUCICA. Estudio Multicéntrico de Cirugía Cardíaca. Pacientes valvulares. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:68-79.
4. Lowenstein Haber DM y cols. Realidad de la cirugía cardíaca en la Argentina. Registro CONAREC XVI. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:228-327.
5. Bonow RO, Carabello BA, et al. Am Coll Cardiol/ Am H Association. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 2006;114:e84-e231.
6. Vahanian A, Alferi O, Andreotti F, Antunes M, Baron Esquivias G, Baumgartner H. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The European Society of Cardiology 2012. *European Heart Journal*. Disponible en <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/GuidelinesValvularHeartDisFT.pdf>.

7. Clavel A, Dumesnil J, Capoulade R, Mathew P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* Oct 2;60(14):1259-1267. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.054. Disponible en <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1206854>.
8. Migliore R, Adaniya M, Mantilla D, Barranco M, Vergara S, Bruzzese M y cols. Carga vascular y valvular en la estenosis aórtica grave con bajo flujo, bajo gradiente y fracción de eyección normal. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:30-38.
9. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G. Tratamiento de las Valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(6):625.e1-e50.
10. Hurlinton K, Hunter AGW, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familiar clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1809.
11. Fedak PWM Verma S, David TE. Clinical and Pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002 Aug 20;106(8):900-904.
12. Prado A, Hasbani E, Stoermann W. Estenosis aórtica de bajo flujo paradójico. Cuando la información del ecocardiograma no es congruente. *Rev Fed Arg Cardiol* 2012;41(1):14-16.
13. De Filippi CR, Wilett DL, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from non-severe valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995;75:191-194.
14. Schwammental E, Vered Z, Moshkowitz Y, et al. Dobutamine echocardiography in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: predicting outcome as a function of management strategy. *Chest* 2001;119:1766-1777.
15. Risenhek R, Porenta G, Lang I, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-617.
16. Armstrong W, Ryan T. *Ecocardiografía de Feigenbaum, séptima edición*. Wolters Kluwer Health España S.A. 2011.
17. Hershson A, Lax J, Bermann A, Santos D, Casave H, Favalaro R y cols. Consenso de Valvulopatías. Actualización 2006. *Rev Argent Cardiol* 2007;75(4):304-323.
18. Migliore R, Adaniya M, Chianelli O, Miramont M, González S, Barranco M y cols. Evaluación de la función sistólica en la estenosis aórtica mediante la fracción de acortamiento mesoparietal y su relación con la hipertrofia. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:439-444.
19. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P et al. Paradoxical low flow, low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-2864.
20. Barasch E, Fan D, Chukwu EO, Han J, et al. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Dis* 2008;17:81-88.
21. Pibarot P, Dumesnil G. Aortic stenosis: look globally, think globally. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2009;2:400-403.
22. Migliore RA, Guerrero FT, Adaniya ME y col. Estimación de la pre y post carga ventricular izquierda en la enfermedad de Chagas. *Rev Arg Cardiol* 1990;17:81-88.
23. Rushmer RF. Anatomía funcional de la contracción cardíaca. En: *Diagnóstico cardíaco. Método fisiológico*. Buenos Aires, Argentina: Vallardi (ed); 1956, pp 3-6.
24. Cramariuc D, Cioffi G, Ashild E, Rieck MD, Richard B, Devereux MD, et al. Low flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular-arterial impedance and systolic function from de SEAS substudy. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:390-399.
25. Dumesnil JG, Shoucri RM. Effect of the geometry of the left ventricle on the calculation of ejection fraction. *Circulation* 1982;65:91-98.
26. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:291-298.
27. Ross J jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;18:255-264.
28. Delgado V, Laurens F, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J* 2009;30:3037-3047.
29. Weideman F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalaski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H792-H799.
30. Weideman F, Jamal F, Sutherland GR, Kukułski T, Kowalaski M, Hatie et al. Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing—implications for quantitative stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:416-424.
31. Bauer F, Zghal F, Dervaux N, Donal E, Derumeaux G, Cribier A, et al. Preoperative tissue Doppler imaging differentiates beneficial from detrimental left ventricular hypertrophy in patients with surgical aortic stenosis. A postoperative morbidity study. *Heart* 2008 Nov, 94(11):1440-1445.
32. Marechaux S, Carpentier E, Six-Carpentier M, Asseman P, LeJemtel TH, Jude B, et al. Impact of valvuloarterial impedance on left ventricular longitudinal deformation in patients with aortic valve stenosis and preserved ejection fraction. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103(4):227-235.
33. Stergiopulos N, Westerhof N. Determinants of pulse pressure. *Hypertension* 1998;32:556-559.
34. Nichols WW, Conti CR, et al. Input impedance of the systemic circulation in man. *Circ Res* 1977;40:451-458.
35. Stergiopulos N, Westerhof BE, et al. Total arterial impedance as the fourth element of the windkessel model. *Am J Physiol* 1999;276:H81-H88.
36. Migliore RA, Adaniya M, Barranco M, Bruzzese M, Miramont G, Guerrero F y cols. Efecto de la elastancia arterial efectiva sobre la función sistólica ventricular izquierda en la estenosis aórtica grave. *Rev Argent Cardiol* 2008;76:278-285.
37. Dumesnil JG, Pibarot P, Caraballo B. Paradoxical low flow and low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2010;31:281-289.
38. Tarantini G, Covolo E, Razzoloni R, Bilato C, Chiara A, Napodano M, et al. Valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and left ventricular ejection fraction exceeding 0,50. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1808-1815.
39. Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A. survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1781-1789.
40. Lauten A, Zahn R, Sengles J, Hans R, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with low flow, low gradient aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:552-559.
41. Zahn R, Gerckens U, Grube F, et al. transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi centre real world registry. *Eur Heart J* 2011;32:198-204.
42. Wahab A, Zahn M, Horack R, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence in early outcome. Results from de German Transcatheter Aortic Valve interventions registry. *Heart* 2011;97:899-906.
43. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1-25.