

LA STENOSI AORTICA PARADOSSA CON BASSO GRADIENTE E RIDOTTA AREA VALVOLARE: UN RISCONTRO FREQUENTE

A. Boccanelli

Clinica Quisisana, Roma.

La stenosi aortica è la malattia valvolare più frequente nei Paesi occidentali, con una prevalenza in rapida crescita per l'invecchiamento della popolazione. Nonostante la fisiopatologia, le manifestazioni cliniche e la storia naturale di questa condizione siano state ampiamente descritte, le raccomandazioni sulla sua gestione sono in evoluzione e rimangono ancora non risolti alcuni aspetti clinicamente rilevanti.

Le Linee Guida europee e americane^{1,2}, per classificare una stenosi aortica come severa in presenza di normale portata cardiaca e con frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata, suggeriscono un cut-off di area valvolare di 1 cm² o, indicizzato per la superficie corporea, pari a 0.6 cm²/m², un gradiente medio di pressione transvalvolare >40 mmHg e una velocità di picco >4m/sec. (corrispondente ad un gradiente di picco di 64 mmHg). Non è chiaro nelle Linee Guida se questi criteri siano reciprocamente inclusivi o esclusivi ma è chiaramente espresso che "Quando la stenosi è severa e la gittata cardiaca è normale, il gradiente medio di pressione transvalvolare è generalmente superiore a 40 mmHg". Pertanto, quando la funzione ventricolare sinistra è normale, ci si attende, nei pazienti con stenosi aortica severa, di osservare un gradiente elevato, in coerenza con quanto suggerito dalle Linee Guida. Ciononostante, diverse recenti segnalazioni³⁻⁷ hanno posto in evidenza che esiste un considerevole numero di pazienti con funzione ventricolare sinistra apparentemente conservata in cui l'entità della stenosi aortica può essere definita severa se valutata in base all'area dell'orificio valvolare (<1 cm² o 0.6 cm²/m²), ma moderata o anche lieve in base al gradiente transvalvolare medio (gradiente sistolico medio <40 mmHg). Pertanto, le ultime Linee Guida europee avvertono "the possible presence of severe aortic stenosis in patients with valve area <1.0 cm² and mean gradient <40 mmHg, despite preserved LVEF, has been suggested..."¹. La stenosi aortica severa nonostante un gradiente <40 mmHg, è stata definita come "paradossa". Poiché nella pratica clinica corrente sia l'a-

rea dell'orifizio valvolare che il gradiente sono derivati dall'ecocardiografia e, in particolare, il calcolo dell'area valvolare mediante l'equazione di continuità può essere influenzato da errori di misurazione, frequentemente la stenosi "paradosa" è stata attribuita, almeno in parte, ad errori di misurazione ecocardiografica. Il gruppo svedese di Lauten e coll. ⁸ ha identificato 58 pazienti con stenosi aortica "paradosa", sottoposti a studio emodinamico e ne ha confrontato i dati volumetrici e di gittata e di area valvolare. È emerso come i due dati strumentali, ecocardiografico ed emodinamico invasivo, fossero correlabili.

In realtà, è una non infrequente osservazione che molti pazienti con Stenosi Aortica Valvolare (SAV) severa in base all'Area Valvolare Aortica (AVA) calcolata hanno gradienti transvalvolari inequivocabilmente bassi (anche <30 mmHg) pur in presenza di una funzione sistolica preservata (FE >50%). Hachicha e coll. ⁴ hanno ipotizzato che i gradienti più bassi si potessero spiegare con riduzione del flusso transvalvolare. Questi Autori hanno studiato 512 pazienti consecutivi con SAV giudicata severa in base all'area valvolare (AVA indicizzata <0.6 cm²/m²) e funzione ventricolare sinistra conservata (FE >50%). In questa popolazione, il 35% aveva flussi paradossalmente bassi [indice di gittata sistolica (SVi) <35 ml/m²]. Negli stessi pazienti si osservava un insieme di situazioni che indicavano uno stato più avanzato della malattia e la prognosi in trattamento medico era peggiore rispetto al trattamento chirurgico. Minners e coll. ⁵ hanno riportato una serie di 2.427 pazienti consecutivi con AVA <2 cm² con funzione ventricolare sinistra preservata e hanno trovato, in riferimento alle Linee Guida, che il 30% aveva un reperto apparentemente incoerente di una AVA <1.0 cm² con un gradiente medio <40 mmHg. Occorre comunque osservare in via preliminare che se si usa la formula di Gorlin, come da precedenti osservazioni di Carabello (tab. I) ⁹ e assumendo come normale la portata cardiaca, un'AVA di 1.0 cm² comporta un gradiente di 26 mmHg e per avere un gradiente di 40 mmHg occorre un'AVA ≤0.81 cm²: pertanto si può affermare che le Linee Guida, di per sé, comportano un certo grado di incoerenza.

Nella nostra trattazione il termine "paradosa" non si riferisce alla fisiologia intrinseca, quanto piuttosto al frequente errore concettuale di molti clinici, secondo cui i pazienti con SAV e FE normale hanno un flusso normale.

Tabella I - Relation of the aortic valve area to the gradient.

Aortic valve area (cm ²)	Mean gradient (mmHg)
4.0	1.7
3.0	2.9
2.0	6.6
1.0	26.0
0.9	32.0
0.8	41.0
0.7	53.0
0.6	73.0
0.5	105.0

$$\text{Aortic valve area} = \frac{\text{cardiac output} \div (\text{systolic ejection period} \times \text{heart rate})}{44 \sqrt{\text{mean gradient}}}$$

Caratteristiche distintive dei pazienti con basso flusso paradossso

I pazienti con Basso Flusso Paradossso (BFP) con SAV severa nonostante FE preservata si definiscono come coloro che hanno una AVA indicizzata $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, una FE $>50\%$, e un indice di gittata sistolica $\text{SVi} <35 \text{ ml}/\text{m}^2$. L'uso dell'AVA indicizzata per la superficie corporea consente di superare i possibili errori di interpretazione di situazioni "paradosse" particolarmente nei soggetti di bassa superficie corporea. In questi ultimi, un gradiente basso anche in presenza di un indice cardiaco normale potrebbe erroneamente essere classificato come BFP con SAV severa, mentre quest'ultima, con l'indicizzazione, risulterebbe lieve-moderata. I pazienti con BFP hanno gradienti molto più bassi di quelli con flusso normale: nella casistica di Hachicha ⁴, il 55% aveva un gradiente inferiore a 30 mmHg. Altre caratteristiche distintive dei pazienti con BFP sono:

1. un livello di sovraccarico emodinamico globale del ventricolo sinistro più elevato, come dimostrato dalla maggiore impedenza ventricolo-arteriosa (Z_{va});
2. ventricoli più piccoli e relativamente più spessi;
3. livelli inferiori di midwall shortening dovuti ad una più marcata disfunzione intrinseca del miocardio ventricolare;
4. una tendenza ad una FE minore anche se nel range normale.

In generale, tutti questi reperti stanno ad indicare un sovraccarico emodinamico maggiore e probabilmente di più lunga durata, con conseguente maggior rimodellamento concentrico, una cavità ventricolare più piccola e una riduzione intrinseca della contrattilità miocardica.

Nel complesso, questi pazienti hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli con flusso normale, a maggior ragione se si opta per il trattamento medico piuttosto che chirurgico ⁴. Ciononostante, spesso questi pazienti non vengono avviati a cardiocirurgia, poiché la condizione può essere sottovalutata a causa del basso gradiente con inerente sottostima dei sintomi.

Fisiopatologia della stenosi aortica a basso flusso paradossso in presenza di normale FE

Il rimodellamento concentrico più marcato e la cavità ventricolare più piccola che si trovano nei pazienti con BFP tendono a comportare una fisiopatologia restrittiva. La riduzione della gittata sistolica è legata in primo luogo al difettoso riempimento del ventricolo sinistro dovuto alla cavità più piccola piuttosto che ad un ridotto svuotamento. A questo si può associare un deficit di contrattilità con riduzione contenuta della FE, che pure rientra nei limiti della norma. Altri pazienti con SAV severa e rimodellamento concentrico spesso tendono ad avere FE più alta della media per compensare l'insufficiente riempimento ventricolare ¹⁰. Questo sta a significare che una FE normale non può essere considerata equivalente ad una gittata normale e che la FE può rimanere normale nonostante riduzione dell'accorciamento intrinseco miocardico. Questo significa anche che la valutazione della funzione ventricolare deve includere altri parametri, come, ad es.: il midwall shortening, l'accorciamento longitudinale e lo strain rate miocardico, che vanno oltre la valutazione del semplice svuotamento del ventricolo sinistro.

Ruolo della componente vascolare nel sovraccarico emodinamico ventricolare sinistro

Oggi la causa più frequente di SAV è quella degenerativa, che si colloca nel contesto generale delle lesioni aterosclerotiche^{11,12}. I pazienti con SAV presentano spesso lesioni aterosclerotiche in altre sedi, con riduzione della compliance arteriosa per aumento della rigidità delle pareti: questo, in presenza di gittata sistolica normale, si traduce in ipertensione sistolica concomitante. La disfunzione ventricolare sinistra pertanto può essere dovuta al sommarsi di SAV, ipertensione arteriosa ed eventuale concomitante coronaropatia e dipendere in misura variabile dall'entità di ciascuna di queste condizioni. In questo contesto, la fisiopatologia degli eventi avversi che si osservano nella SAV è spiegabile essenzialmente con l'incapacità del ventricolo di adattarsi al sovraccarico emodinamico sia a riposo che, a maggior ragione, sotto sforzo. Di conseguenza, se la malattia è limitata alla sola valvola aortica, la sua entità può essere descritta nei termini semplici di AVA e gradienti; se, invece, la malattia coinvolge il sistema vascolare, vanno prese in considerazione la compliance e la resistenza vascolare sistemiche.

In uno studio di Briand e coll.¹³ in 208 pazienti consecutivi con SAV almeno moderata, la compliance arteriosa sistemica era ridotta nel 41% dei soggetti ed aveva un effetto additivo tale per cui la combinazione di ridotta compliance arteriosa e SAV moderata comportava un sovraccarico emodinamico paragonabile a quello che si osserva nei pazienti con SAV severa e compliance normale. Questi dati sottolineano il fatto che il ventricolo sinistro, in presenza di SAV, debba affrontare un doppio carico, valvolare e vascolare. Al fine di dare una misura al carico emodinamico globale a cui è sottoposto il ventricolo sinistro è stato proposto un indice denominato Z_{va} , ottenuto dividendo la pressione sistolica ventricolare stimata per lo SVi. Questo parametro rappresenta il costo in mmHg per ciascun millilitro indicizzato per la superficie corporea pompato dal ventricolo sinistro. Z_{va} può essere stimato facilmente durante ecocardiografia Doppler aggiungendo il gradiente transvalvolare medio alla pressione periferica misurata con lo sfigmomanometro e dividendo il risultato per SVi. Questo indice è superiore agli indici standard di gravità della SAV nel predire la disfunzione ventricolare e la prognosi dei pazienti^{4,13}. Nonostante che Z_{va} possa essere visto come una semplificazione eccessiva, a tutt'oggi è da considerare il miglior parametro disponibile per quantificare il carico emodinamico globale nel contesto clinico¹⁴.

È anche interessante rilevare che i pazienti con BFP hanno valori di Z_{va} marcatamente più elevati dei pazienti con flusso normale e che questo aumento è ampiamente dovuto a riduzione più marcata della compliance arteriosa piuttosto che alla gravità della stenosi aortica. Poiché l'aumento di spessore parietale del ventricolo sinistro che si osserva nell'ipertensione non rappresenta solo l'ipertrofia fisiologica da sovraccarico, ma è dovuto anche al coinvolgimento neuro-ormonale con inerenti fenomeni di fibrosi, si potrebbe ipotizzare che questo potrebbe essere il fattore responsabile del maggior rimodellamento concentrico osservabile in questi pazienti; questo potrebbe essere lo stesso meccanismo alla base della disfunzione ventricolare sinistra.

Per quanto riguarda la presentazione clinica dei pazienti con SAV e ridotta compliance arteriosa, vanno fatte le seguenti considerazioni:

- 1) i segni di gravità della stenosi aortica possono essere mascherati da una concomitante ipertensione, particolarmente se associata a ridotta compliance arteriosa sistemica; la ridotta compliance può comportare riduzione o abolizione del gradiente picco-picco rilevabile al cateterismo cardiaco e può anche modificare altri segni di gravità della SAV ¹⁵;
- 2) la pressione arteriosa periferica e la compliance arteriosa sono due componenti importanti ai fini della valutazione del sovraccarico emodinamico a cui è sottoposto il ventricolo sinistro e dovrebbero divenire parte integrante della valutazione, con l'implicazione pratica che in ciascun paziente con SAV andrebbe sistematicamente misurata la pressione arteriosa al momento dello studio ecocardiografico;
- 3) poiché la compliance e l'impedenza arteriosa non sono costanti, ma variano con il livello della pressione arteriosa e considerato che la gravità della SAV può essere parzialmente mascherata dall'ipertensione arteriosa, le valutazioni di gravità della SAV dovrebbero essere eseguite idealmente quando si siano raggiunti livelli ottimali di pressione arteriosa, al punto che l'esame dovrebbe essere differito o ripetuto qualora il paziente sia iperteso al momento della prima valutazione;
- 4) la progressione della malattia valvulo-arteriosa può dar luogo ad una pseudo-normalizzazione della pressione arteriosa dovuta a riduzione della gittata sistolica. Nella casistica di Hachicha e coll. ⁴ nei pazienti con BFP la pressione arteriosa media era 131/74 mmHg nonostante una grave riduzione della compliance arteriosa. Pertanto, la pseudo-normalizzazione della pressione arteriosa è un fenomeno frequente in questi pazienti e un valore di pressione rilevato come normale non dovrebbe essere considerato equivalente ad un carico emodinamico normale;
- 5) la fisiopatologia del basso flusso in questi pazienti è legata soprattutto al rimodellamento concentrico e alla disfunzione diastolica in relazione a riempimento restrittivo ed in alcuni soggetti è difficile stabilire il ruolo reciproco della SAV e dell'ipertensione nelle alterazioni della geometria e funzione ventricolare sinistra. Questa considerazione può divenire rilevante per la decisione sul trattamento in pazienti con marcata riduzione della compliance arteriosa e criteri al limite per SAV grave e non si può escludere che alcuni di questi pazienti abbiano una SAV "pseudo-severa" a causa del basso flusso. In questi casi potrebbe essere utile un'eco-stress alla dobutamina o altre tecniche diagnostiche, come la quantificazione della calcificazione valvolare alla TC, peraltro non sufficientemente validata in questo contesto.

Confronto fra trattamenti in base ai comuni parametri delle Linee Guida

Dumesnil e coll. ¹⁶ hanno suddiviso una serie di 512 pazienti con SAV giudicata severa in base alla stima dell'AVA (AVA indicizzata ≤ 0.6 cm²/m²) e FE conservata (FE >50%) in 4 sottogruppi in base alla presenza di flusso normale o basso ed al gradiente alto o basso. In generale, l'indicazione ad intervento di sostituzione valvolare era molto più guidata dall'entità del gradiente che dalla riduzione dell'AVA e i pazienti con gradiente basso tendevano ad essere orientati verso trattamento medico. In tutte le categorie, la prognosi era comunque migliore in trattamento chirurgico ed i pazienti con area inferiore a 1 cm² avevano una prognosi peggiore in trattamento medico indipendentemente

te dal gradiente e dal flusso rilevati. Anche aggiustando l'analisi per età, FE, Z_{va} , trattamento, SVi e gradiente, la sostituzione protesica valvolare aortica conservava un potente effetto protettivo.

Sono sulla stessa linea i risultati riportati da Barasch e coll.¹⁷, che dimostrano un avvio alla chirurgia più basso di almeno il 50% in una popolazione con area valvolare indicizzata $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ e gradiente medio $<30 \text{ mmHg}$ con un aumento di mortalità di almeno due volte rispetto a pazienti con la stessa AVA e gradienti più alti. Pai e coll.¹⁸ hanno riferito che pazienti con SAV giudicata severa in base ad una bassa AVA e basso gradiente ($<30 \text{ mmHg}$) avevano una sopravvivenza a 5 anni significativamente migliore se trattati chirurgicamente (90% vs 20%, $P < 0.0001$).

Questi dati confermano che gli attuali valori di soglia di gravità di AVA e AVA indicizzata sono adeguati indipendentemente dal gradiente e che, purtroppo, a causa del basso gradiente, in molti casi i pazienti non vengono avviati nei tempi dovuti a cardiocirurgia. Pertanto, è particolarmente importante riconoscere quest'entità di SAV a basso flusso e basso gradiente nonostante FE conservata, per non privare questi soggetti della soluzione chirurgica.

Valutazione complessiva della gravità della SAV

I vari parametri che dovrebbero essere valutati per giudicare la severità della SAV durante uno studio eco-Doppler sono elencati nella tab. II.

In particolare, dovrebbe essere misurata la pressione arteriosa al momento dell'esame e calcolate la compliance arteriosa sistemica e l'impedenza valvulo-arteriosa. Questo allunga solo di poco il tempo dell'esame, dal momento che l'unica misura aggiuntiva è quella della pressione arteriosa, che idealmen-

Tabella II - Comprehensive Doppler-echocardiographic examination of aortic stenosis.

Quantification of valvular obstruction

Maximal velocity
Mean gradient
Aortic valve aerea
Indexed aortic valve area
Energy loss index

Quantification of vascular load

Peripheral blood pressure
Systemic arterial compliance
Systemic vascular resistance

Quantification of global LV haemodynamic load

Valvulo-arterial impedance

Quantification of LV geometry

LV end-diastolic internal diameter
LV end-diastolic volume index
Relative wall thickness

Quantification of LV systolic function

LVOT stroke volume index
Cardiac index
Ejection fraction by Simpson method
Ejection fraction by Dumesnil method
Mid-wall fraction shortening

te dovrebbe essere eseguita allo stesso momento della valutazione della gittata sistolica e del gradiente transvalvolare.

Il più frequente tranello nella diagnosi ecocardiografica di BFP e/o basso gradiente è un errore nel calcolo della gittata sistolica. Infatti, questa misurazione è compresa nel calcolo di molti parametri come l'AVA, la compliance arteriosa sistemica e l'impedenza valvulo-arteriosa. Questo calcolo è derivato da due misurazioni separate, ciascuna delle quali può essere fonte di errore (diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e integrale tempo-velocità del tratto di efflusso del ventricolo sinistro). È pertanto opportuno, soprattutto nei casi con misure discrepanti, riverificare le misurazioni, verificare il valore della FE con metodi diversi, verificare il ruolo di una concomitante insufficienza mitralica, verificare le misurazioni riguardanti la geometria e gli spessori parietali del ventricolo sinistro. La valutazione ecocardiografica, per questi motivi, deve essere fatta da un ecocardiografista esperto. In caso di persistenti discrepanze, potrebbe essere di aiuto la RM per convalidare le misurazioni della geometria ventricolare e della gittata sistolica.

Infine, va ricordato che pazienti anziani e meno attivi hanno la tendenza a sottostimare i loro sintomi e questo loro atteggiamento può trovare un falso conforto in un basso gradiente ecocardiografico a fronte di un'AVA significativamente ridotta. In questi casi, si possono rivelare utili una valutazione ergospirometrica, la misura dei valori dei peptidi natriuretici e la quantificazione TC dell'entità della calcificazione valvolare.

Implicazioni cliniche

Da quanto sopra esposto emerge che la diagnosi di SAV grave dovrebbe essere posta sul calcolo dell'AVA piuttosto che dei gradienti. In attesa di ulteriori conferme e attenendosi ai dati oggi disponibili, gli attuali valori di soglia appaiono adeguati, per cui, in assenza di controindicazioni dovute a comorbidità o di rifiuto del paziente (non infrequente in età avanzata), il trattamento appropriato di un paziente sintomatico con AVA $<1 \text{ cm}^2$ o AVA indicizzata $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ è l'intervento di sostituzione valvolare aortica. Nei pazienti con basso flusso e FE conservata, a causa del marcato rimodellamento concentrico e della minore dimensione della camera ventricolare, l'anulus aortico può essere più piccolo di quanto atteso e va considerata la possibilità di disgregante dimensione della protesi/paziente. Analogamente, a causa della fisiologia restrittiva che può essere presente in questi pazienti, al momento dell'uscita dalla circolazione extracorporea si può manifestare ipotensione o sindrome da bassa portata, con aumento della mortalità peri-operatoria¹⁹. Nonostante queste considerazioni, la prognosi dei pazienti trattati chirurgicamente è decisamente migliore di quella dei soggetti avviati a terapia medica. La possibilità di ricorrere ad impianto di protesi percutaneo allarga ulteriormente la popolazione dei pazienti trattabili con sostituzione protesica.

Un problema aperto rimane il trattamento di pazienti con SAV moderata e ridotta compliance arteriosa, che possono rimanere sintomatici nonostante trattamento ottimale dell'ipertensione; alcuni di questi pazienti potrebbero giovare dell'intervento nonostante non ricorrano i criteri valvolari comunemente accettati, poiché la riduzione del sovraccarico emodinamico del ventricolo sinistro può contribuire a migliorare sintomatologia e prognosi. Decisioni così im-

portanti, ovviamente, devono passare attraverso una valutazione particolarmente attenta del ruolo relativo del sovraccarico valvolare e vascolare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33:2451-96
- 2) *Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al.* ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:e1-e148
- 3) *Christensen KL, Ivarsen HR, Thuesen L, Kristensen BA, Egeblad H.* Aortic valve stenosis: fatal natural history despite normal left ventricular function and low invasive peak-to-peak pressure gradients. *Cardiology* 2004; 102:147-51
- 4) *Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P.* Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007; 115:2856-64
- 5) *Minnors J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N.* Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008; 29:1043-8
- 6) *Barasch E, Fan D, Chukwu EO, 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; 17:81-8
- 7) *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; 86:1781-9
- 8) *Lauten J, Rost C, Breithardt OA, Seligmann C, Klinghammer L, Daniel WG, Flachskampf FA.* Invasive hemodynamic characteristics of low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* April 2013; 30:61 (17):1799-1808 doi:10.1016/j.jacc.2013.02.009
- 9) *Carabello BA.* Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 346:677-682
- 10) *Dumesnil JG, Shoucri RM.* Effect of the geometry of the left ventricle on the calculation of ejection fraction. *Circulation* 1982; 65:91-98
- 11) *Freeman RV, Otto CM.* Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111:3316-26
- 12) *O'Brien KD.* Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1721-28
- 13) *Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P.* 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
- 14) *Otto CM.* Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2141-51
- 15) *Kadem L, Garcia D, Durand LG, Rieu R, Dumesnil JG, Pibarot P.* Value and limitations of the peak-to-peak gradient for the evaluation of aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006; 15:609-616

- 16) *Dumesnil JG, Pibarot B, Carabello B.* Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2010; 31:281-289
- 17) *Barasch E, Fan D, Chukwu EO, Han J, Passick M, Petillo F, Norales A, Reichek N.* 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
- 18) *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; 86:1781-89
- 19) *Duncan AI, Lowe BS, Garcia MJ, Xu M, Gillinov AM, Mihaljevic T, Koch CG.* Influence of concentric left ventricular remodeling on early mortality after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:2030-39