

Editorial

Estenosis aórtica grave con bajo gradiente y fracción de eyección normal. ¿Es una entidad fisiopatológica o es una disparidad metodológica?



Low-gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction. A Pathophysiologic Entity or a Methodologic Disparity?

Laura Galian y Arturo Evangelista*

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 3 de julio de 2015

La estenosis aórtica (EAO) es en la actualidad la valvulopatía más frecuente como consecuencia del incremento de la edad de la población, y tiene un mal pronóstico cuando no se realiza una indicación adecuada del tratamiento quirúrgico, por lo que es fundamental una correcta cuantificación de su gravedad. Las guías de la *European Society of Cardiology* y de la *American Heart Association* consideran la ecocardiografía como el método de elección para la cuantificación de la gravedad de la EAO, y establecen como criterios de gravedad un área valvular aórtica (AVA) $< 1 \text{ cm}^2$ o un AVA indexada $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, y un gradiente medio $> 40 \text{ mmHg}$ en presencia de una fracción de eyección (FE) normal (FE $> 50\%$). Al no estar influida por el flujo valvular, se considera el AVA como el parámetro inicial en el algoritmo para la toma de decisiones clínicas. Desde que Hachicha et al¹ publicaron en 2007 la EAO grave con paradójico bajo flujo y bajo gradiente (BF/BG) en pacientes con FE $> 50\%$, varios estudios han comunicado resultados dispares en lo referente al significado y al pronóstico de esta afección.

CONTROVERSIAS RESPECTO A LA ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE CON PARADÓJICO BAJO FLUJO Y BAJO GRADIENTE

En la serie retrospectiva de 512 pacientes publicada por Hachicha et al¹, la presencia de BF/BG en pacientes con EAO grave era del 35%. La supervivencia fue inferior que la del resto de los pacientes, y este grupo se caracterizaba por una mayor prevalencia de mujeres, una mayor edad y un mayor grado de hipertrofia ventricular. No obstante, el estudio tenía importantes limitaciones (tabla). Un estudio posterior publicado por Lancellotti et al² evidenció que la prevalencia de la EAO era significativamente más baja, del 7%, y mostró también un peor pronóstico. Los pacientes con paradójico BF/BG tenían menor distensibilidad vascular, el péptido natriurético tipo B aumentado y unos parámetros de deformación miocárdica más

deteriorados. Otros estudios confirmaron este peor pronóstico y plantearon la necesidad de tratamiento quirúrgico³.

En contraposición con los estudios anteriores, Jander et al⁴ no hallaron diferencias respecto a los eventos aórticos primarios ni a la muerte de causa cardiovascular en una serie extensa de EAO asintomáticas, moderadas y con BF/BG. Aunque el estudio fue criticado por no estar diseñado para este propósito, otros estudios han evidenciado que el pronóstico de los pacientes con paradójico BF/BG es comparable al de aquellos con EAO moderada, sin que se obtenga un beneficio claro del tratamiento quirúrgico⁵. Las discrepancias en los resultados publicados de análisis de la población con paradójico BF/BG se detallan en la tabla.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE CON BAJO GRADIENTE Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN NORMAL

La fisiopatología de esta afección puede estar relacionada con una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o con una disfunción diastólica.

Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

Está bien establecido que la FE tiene limitaciones para la valoración de la función sistólica. Una parte importante de los estudios publicados establecen como normal una FE del 50%, aunque las guías actuales establecen como deprimida una FE $< 55\%$. Varias publicaciones han demostrado que el grupo con BF/BG y FE $> 50\%$ muestra un deterioro de los parámetros de deformación miocárdica (*strain*), lo que sugiere que se trata de un estadio más avanzado de la enfermedad con deterioro de la función miocárdica^{2,6}. La EAO no debe considerarse una enfermedad aislada, ya que con frecuencia se acompaña de hipertensión arterial, síndrome metabólico, arterioesclerosis o edad avanzada. Muchas de estas condiciones pueden alterar la contractilidad del ventrículo izquierdo y contribuyen a un aumento de la poscarga. El cálculo de la impedancia valvuloarterial mediante el cociente entre la presión sistólica total (gradiente aórtico medio más presión arterial sistólica) y el índice de volumen de eyección refleja

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España.

Correo electrónico: aevangel@vhebron.net (A. Evangelista).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

Tabla

Principales estudios sobre el pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica grave con paradójico bajo flujo y bajo gradiente, y sus mayores limitaciones

Autores, año	Tipo de estudio (número de pacientes)	Características de los pacientes	Tipo de EAo n (%)	Resultados	Limitaciones
Hachicha et al ¹ , 2007	Retrospectivo (512)	Sintomáticos y asintomáticos	EAo BF 181 (35%)	Peor pronóstico que EAo de flujo normal, sobre todo si se someten a tratamiento médico	Presencia de enfermedad coronaria y otra comorbilidad No se especifican criterios para indicar cirugía No se especifica la causa de la muerte (causa cardiovascular solo en el 50% de los casos)
Lancellotti et al ² , 2012	Prospectivo (150)	Asintomáticos	EAo BF/BG 11 (7%)	Peor pronóstico para el subgrupo BF/BG comparado con el resto de los subgrupos	Bajo número de pacientes BF/BG que puede limitar la interpretación de los datos
Jander et al ⁴ , 2011	Prospectivo (1.525)	Asintomáticos	EAo BG 435 (29%)	Similar pronóstico que la EAo moderada	Estudio diseñado para otro propósito Población más joven, menos HTA y con menor HVI Solo el 51% de EAo BG tenía BF No se indexa el AVA por superficie corporal
Clavel et al ³ , 2012	Retrospectivo (1.589)	Sintomáticos y asintomáticos	EAo BF/BG 223 (14%)	Peor pronóstico comparado con EAo de gradiente elevado o EAo moderada Se benefician de la cirugía	Presencia de enfermedad coronaria y otra comorbilidad No se especifican criterios para indicar cirugía (EAo asintomática pero necesidad otra intervención, necesidad de intervención no cardíaca, EAo moderada sintomática, etc.) No se especifica la causa de muerte (35% muerte de causa no cardiovascular)
Tribouilloy et al ⁵ , 2015	Retrospectivo (809)	Sintomáticos y asintomáticos	BF/BG 57 (7%)	Similar pronóstico que la EAo moderada No se benefician de la cirugía	Presencia de enfermedad coronaria y otra comorbilidad No se especifican criterios para indicar cirugía Se excluyen pacientes intervenidos en los primeros 3 meses posdiagnóstico

AVA: área valvular aórtica; BF: bajo flujo; BG: bajo gradiente; EAo: estenosis aórtica; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo.

la poscarga ventricular. La determinación de este parámetro debería incluirse en la evaluación de estos pacientes como valoración adicional a la FE.

Disfunción diastólica

El desarrollo de fibrosis miocárdica en la EAo se ha relacionado con un mal pronóstico. En pacientes con EAo grave y bajo gradiente, estudios recientes han demostrado un mayor grado de fibrosis y una disminución del *strain* longitudinal⁶. Tanto la alteración de la relajación como el incremento de la rigidez arterial contribuyen al aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y pueden facilitar la caída en fibrilación auricular, la hipertensión arterial y la disminución del volumen de eyección.

RAZONES METODOLÓGICAS PARA JUSTIFICAR LAS INCONCORDANCIAS EN LA CUANTIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

Las limitaciones metodológicas en el cálculo del AVA mediante ecocardiografía son uno de los principales aspectos que contribuyen al error en la cuantificación de la gravedad de la EAo.

Infraestimación del volumen de eyección

Uno de los problemas principales es la infraestimación sistemática del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) calculada a partir del diámetro determinado en el plano longitudinal por ecocardiografía bidimensional. Con el uso más extendido del implante percutáneo de válvula aórtica como tratamiento de la EAo, se ha comprobado que el diámetro del TSVI medido por la proyección paraesternal longitudinal del ecocardiograma transtorácico es siempre el diámetro menor. Utilizando técnicas como la tomografía computarizada o la resonancia magnética se evidencia que el anillo aórtico, y aún más el TSVI, son ovoides, y se realiza una infraestimación sistemática del área que puede ser > 20%⁷. Uno de los principios básicos de la ecocardiografía Doppler es que para el cálculo del volumen de un flujo deben multiplicarse la integral-velocidad del flujo y el área de la sección al mismo nivel. Cabe señalar que en la ecuación de continuidad se mide la velocidad del flujo en el TSVI unos 5-10 mm antes del anillo valvular, para evitar la aceleración del flujo en la válvula, y se multiplica por el área del anillo valvular que es distal al nivel donde se ha determinado la velocidad del flujo. Por otra parte, debe considerarse que en más del 15% de los casos el flujo tiene una morfología dinámica, lo que cuestiona su aplicabilidad en el cálculo del AVA.

Por todo ello, cuesta asumir que en la práctica clínica la toma de decisiones en la EAo con un área < 1 cm² se base en la dicotomía

de que el volumen de eyección sea $< 35 \text{ ml/m}^2$ o $> 35 \text{ ml/m}^2$, calculado mediante ecocardiografía Doppler. Otros estudios han sugerido calcular el volumen de eyección como la diferencia de los volúmenes diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo por ecocardiografía tridimensional, en ausencia de regurgitación mitral. Llamativamente, la concordancia entre los volúmenes de eyección determinados por ambos métodos dista bastante de ser óptima.

Flujo de la aorta ascendente

A las limitaciones metodológicas del cálculo del volumen de eyección hay que añadir la dificultad en la determinación del gradiente medio transvalvular aórtico. En un porcentaje no despreciable de casos es necesaria una gran experiencia para no infraestimar el gradiente medio, y es preciso utilizar múltiples ventanas ecocardiográficas. La relación entre el volumen de eyección y el gradiente medio está limitada en presencia de fibrilación auricular, insuficiencia aórtica, obstrucción dinámica al tracto de salida o anemia.

Área valvular aórtica

Varios estudios cuestionan que un AVA $< 1 \text{ cm}^2$ sea un punto de corte adecuado para cuantificar la EAO como grave. De hecho, Carabello⁸ demostró que un gradiente medio de 40 mmHg se corresponde con un AVA de $0,8 \text{ cm}^2$ y, más tarde, Minners et al⁹ confirmaron estos datos en una serie extensa de pacientes con EAO valorada hemodinámicamente; en la que observaron que el 30% de la muestra presentaba datos incongruentes. Estos datos coinciden con los de un estudio ecocardiográfico de 2.427 pacientes con EAO y función ventricular normal en el cual el 30% tenían un AVA $< 1 \text{ cm}^2$,

pero el gradiente medio era $< 40 \text{ mmHg}$ ¹⁰. De modo similar a lo hallado por Carabello⁸, un AVA de 1 cm^2 se correlacionaba con un gradiente medio de 22,8 mmHg; por el contrario, un gradiente medio de 40 mmHg se correlacionaba con un AVA de $0,75 \text{ cm}^2$ y una velocidad máxima de 4 cm/s con un AVA de $0,82 \text{ cm}^2$. Estos datos indican, tanto por hemodinámica como por ecocardiografía, que un AVA de 0,8 a $1,0 \text{ cm}^2$ pueden corresponder, en la mayoría de los casos, a EAO moderadas.

La indexación del AVA por la superficie corporal es fundamental en los pacientes con un tamaño corporal pequeño. Las actuales guías definen la EAO como grave si es $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, aunque algunas series¹¹ encuentran más apropiado un AVA indexada $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial puede justificar algunos diagnósticos de BF/BG, debido al efecto que genera el aumento de la poscarga arterial. En un estudio invasivo de 24 pacientes hipertensos con EAO de bajo gradiente¹² se demostró un aumento del AVA y del gradiente medio tras disminuir la gravedad de la hipertensión con una infusión de nitroprusiato.

¿CÓMO ABORDAR EL PROBLEMA?

Ante la sospecha de una EAO grave con paradójico BF/BG, lo primero que debería realizarse es una revisión crítica de las medidas del estudio, en especial del diámetro del TSVI. La visualización de una apertura valvular relativamente conservada por ecocardiografía bidimensional o un pico precoz en el flujo de la aorta ascendente deben hacer sospechar la posibilidad de que la EAO pueda ser moderada. En el tratamiento de esta patología es fundamental la clínica del paciente, aunque en ocasiones no es fácil

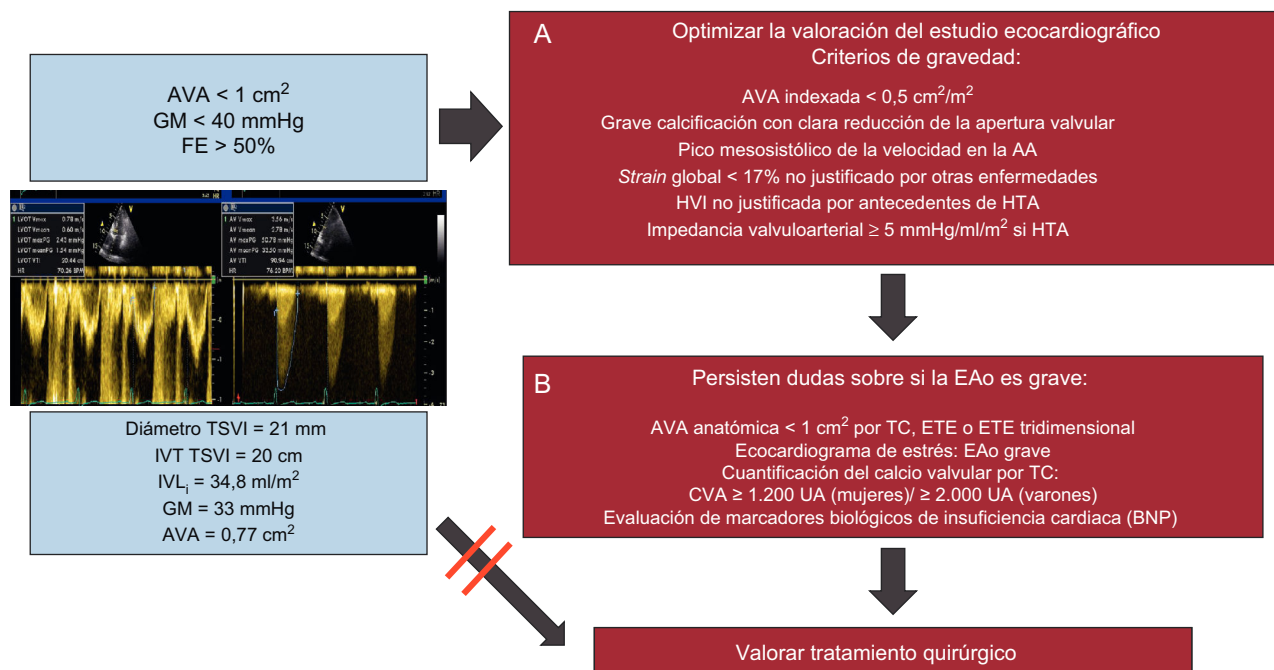


Figura. Algoritmo de valoración de los pacientes con estenosis aórtica con área valvular aórtica de $0,75\text{-}1,00 \text{ cm}^2$ con un gradiente medio $< 40 \text{ mmHg}$ y fracción de eyección $> 50\%$, sea de bajo flujo (índice de volumen-latido $\leq 35 \text{ ml/m}^2$) o con flujo normal (índice de volumen-latido $> 35 \text{ ml/m}^2$). Complementar el estudio de la gravedad de la estenosis aórtica mediante ecocardiograma (A); si persisten dudas, complementar la valoración con otras exploraciones (B). Si se confirma la gravedad, plantear la cirugía en presencia de criterios clínicos. AA: aorta ascendente; AVA: área valvular aórtica; BNP: péptido natriurético tipo B; CVA: calcio valvular aórtico; EAO: estenosis aórtica; ETE: ecocardiograma transesofágico; FE: fracción de eyección; GM: gradiente medio; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; IVL: índice de volumen-latido; IVT: integral velocidad-tiempo; TC: tomografía computarizada; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; UA: unidades Agatston.

definirla o relacionarla con la valvulopatía, sobre todo en pacientes añosos, obesos, gravemente hipertensos o con otras enfermedades que puedan condicionar disnea. La ecocardiografía de esfuerzo puede ser de utilidad, pero no siempre es realizable en estos pacientes. Desde el punto de vista práctico, un AVA $< 0,75 \text{ cm}^2$ o un AVA indexada $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ tienen una alta especificidad para establecer el diagnóstico de EAo grave. En los pacientes con AVA de 0,75 a $1,00 \text{ cm}^2$ y síntomas dudosos es importante valorar otros parámetros, como la poscarga o el *strain* global del ventrículo izquierdo, o integrar la información que proporcionan otras técnicas de imagen. Esta estrategia puede ayudar a discriminar los casos de EAo moderada, en los que la clínica pueda explicarse por otros motivos, sin someter a los pacientes al riesgo de una cirugía innecesaria.

En este sentido, hay estudios que demuestran que la utilización del área del TSVI obtenida por resonancia magnética, tomografía computarizada o ecocardiografía tridimensional, en vez del diámetro del TSVI calculado por ecocardiografía bidimensional, mejora significativamente la cuantificación del volumen de eyección y del AVA. También la planimetría del AVA mediante ecocardiografía transesofágica tridimensional o por tomografía computarizada puede ser de utilidad cuando la válvula aórtica no está gravemente calcificada.

Un estudio reciente muestra que la cuantificación del calcio mediante tomografía computarizada puede ayudar a diferenciar las EAo graves de las moderadas, y que es útil para el diagnóstico de las situaciones con BF/BG¹³.

Los marcadores bioquímicos, como el péptido natriurético, han demostrado estar aumentados en los pacientes con mayor grado de estenosis¹⁴. De hecho, ya en los estudios iniciales se asociaron a formas de la enfermedad de mayor gravedad, sobre todo en presencia de disfunción ventricular o cuando los parámetros de deformación miocárdica se encuentran deteriorados².

A raíz del estudio TOPAS¹⁵ se propuso el cálculo de un nuevo parámetro, el AVA proyectada, para distinguir la estenosis verdadera de la seudo estenosis. Esta fórmula pretende resolver la variabilidad del aumento del flujo que se produce en el pico de estrés proyectando el AVA a un flujo estándar de 250 ml/s (que es el flujo medio que se observa habitualmente en los pacientes con EAo grave y FE normal). Este parámetro puede ser de ayuda en pacientes con bajo flujo, pero también tiene limitaciones, ya que el aumento del flujo no siempre es lineal y es poco discriminativo cuando los incrementos del volumen de eyección son pequeños.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La EAo grave con BF/BG tiene unos mecanismos fisiopatológicos específicos y un mal pronóstico. No obstante, en la mayoría de los casos este diagnóstico corresponde a errores metodológicos en el cálculo del volumen de eyección del ventrículo izquierdo, o a EAo moderadas o graves con AVA de 0,75 a $1,00 \text{ cm}^2$ o AVA indexada $> 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Por tanto, es fundamental poder diferenciar a estos pacientes de los que tienen una EAo grave con verdadero BF/BG y FE $> 50\%$, ya que en unos la cirugía podría implicar un alto riesgo innecesario, y en los otros sí estaría

indicado un tratamiento quirúrgico prioritario. Cuando la EAo no parece claramente grave (AVA indexada $> 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) o los síntomas del paciente pueden ser equívocos, debería integrarse la información aportada por diferentes técnicas de imagen (como el AVA anatómica y el grado de calcificación), los marcadores biológicos, la impedancia valvuloarterial o la valoración hemodinámica mediante ecocardiografía de estrés (figura), antes de establecer el diagnóstico de EAo grave con paradójico BF/BG, y con ella definir el tratamiento más adecuado para estos pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:235-43.
- Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal 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*. 2012;60:1259-67.
- Jander N, Minners J, Holme I, Gerds E, Boman K, Brudi P, et al. Outcome of patients with low-gradient «severe» aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;123:887-95.
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchal S, Castel AL, Debry N, Maizel J, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:55-66.
- Adda J, Mielot C, Giorgi T, Cransac F, Zirphile X, Donal E, et al. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:27-35.
- Doddamani S, Grushko MJ, Makaryus AN, Jain VR, Bello R, Friedman MA, et al. Demonstration of left ventricular outflow tract eccentricity by 64-slice multi-detector CT. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25:175-81.
- Carabello BA. Clinical practice. Aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2002;346:677-82.
- Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzie RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart*. 2010;96:1463-8.
- Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzie RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:1043-8.
- Jander N, Gohlke-Baerwolf C, Bahlmann E, Gerds E, Boman K, Chambers JB, et al. Indexing aortic valve area by body surface area increases the prevalence of severe aortic stenosis. *Heart*. 2014;100:28-33.
- Eleid MF, Nishimura RA, Sorajja P, Borlaug BA. Systemic hypertension in low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2013;128:1349-53.
- Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2329-38.
- Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107:1884-90.
- Blais C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Loho N, Rader F, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation*. 2006;113:711-21.