- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 12:26:06

Il ruolo dell'ecocardiografia nel processo decisionale del paziente con stenosi valvolare aortica

Susanna Sciomer, Roberto Badagliacca, Carmine Dario Vizza, Francesco Fedele

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Respiratorie, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Key words:
Aortic stenosis; Dobutamine; Echocardiography; Heart failure; Stress echocardiograpy.

The natural history of aortic stenosis is well defined. There is overwhelming evidence that patients with this disease who develop symptoms require prompt aortic valve replacement, as average survival rapidly falls. Once surgery has been performed age-corrected rates of survival approach the rate in the normal population. Conversely, asymptomatic patients with severe aortic stenosis have an excellent clinical prognosis. Nevertheless, there is a low risk of sudden death or rapid rate of progression to the symptomatic state. This low risk while patients remain asymptomatic does not outweigh the risk associated with valve replacement surgery or the complications of artificial prostheses, so surgery is not recommended for the entire group of asymptomatic patients. Therefore, therapeutic decisions in patients with aortic stenosis are based on the definition of symptomatic status and of hemodynamic severity, so accurate evaluation of these two issues is mandatory. However, establishing symptomatic status and severity of valve disease can be challenging because assessment of subjective symptoms and functional capacity is sometimes ambiguous, particularly in the elderly. Furthermore, it is well recognized that assessment of hemodynamic obstruction defined by echocardiographic indexes such as transvalvular pressure gradient and aortic valve area, is suboptimal because of technical difficulties and poor correlation with symptoms. Hence, aortic stenosis evaluation should be also performed introducing in clinical practice new simple indexes, such as function- and pressure-corrected indexes and energy loss index, that could provide a different estimate of disease severity, based on prognostic indication of adverse clinical outcome. Indeed, clinical outcome represents the real endpoint for defining severity and should be incorporated in clinical assessment and used to aid patient management in unclear situations.

The development of heart failure in patients with aortic stenosis is associated with a high mortality rate and requires a careful management that includes an initial evaluation of the severity of the stenosis and the functional state of the left ventricle. Left ventricular dysfunction is usually due to afterload mismatch, but as end stage develops, decline in the intrinsic myocardial contractility becomes the most relevant mechanism. However, separating the effect of myocardial contractile dysfunction from that of afterload mismatch on pump performance is difficult. Dobutamine echocardiography can be useful both by testing myocardial contractile reserve and by separating true from relative aortic stenosis. Unfortunately the optimal management of patients with severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction remains controversial, and we still have missing data to determine which patients are more likely to benefit from aortic valve replacement, by improving survival and functional status, with an acceptable perioperative mortality rate.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (6): 457-465)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 7 gennaio 2004; nuova stesura il 4 maggio 2004; accettato il 12 maggio 2004.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Susanna Sciomer

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Respiratorie
Università degli Studi "La Sapienza"
Viale del Policlinico, 155
00161 Roma
E-mail:
susanna.sciomer@uniroma1.it

Introduzione

Oggi la stenosi aortica rappresenta la patologia valvolare acquisita più diffusa nel mondo occidentale. Può essere secondaria ad un processo reumatico o ad una progressiva sclero-calcificazione nel corso degli anni. Recentemente è stato dimostrato come la calcificazione valvolare non è semplicemente da considerare un processo degenerativo associato all'età, ma in realtà il risultato ultimo di un processo infiammatorio cronico a carico della valvola[1-3]. Tale processo inizia come sclerosi valvolare ed è presente in circa il 25% delle persone > 65 anni, portando progressivamente ad una significativa ostruzione al passaggio del sangue in circa l'1-2% dei casi > 65 anni[4,5].

L'ecocardiografia ha assunto ormai un ruolo fondamentale nello screening dei pazienti con sospetto clinico di stenosi valvolare aortica, nella diagnosi di severità della patologia, e nella valutazione della progressione di malattia.

La severità della stenosi aortica viene essenzialmente stabilita sulla base della velocità del flusso sanguigno al passaggio attraverso la valvola e sulla stima dell'area valvolare. La velocità del flusso, registrata mediante metodica eco-Doppler, risulta in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 12:26:06

torno a 1 m/s in condizioni normali, raggiungendo i 2.5-2.9 m/s in caso di stenosi lieve, i 3.0-4.0 m/s in caso di stenosi moderata, fino a superare i 4.0 m/s quando la stenosi diventa severa.

L'evoluzione della malattia, dal punto di vista fluido-dinamico, è caratterizzata da un progressivo aumento della velocità del flusso di circa 0.3 m/s ogni anno, con una riduzione dell'area valvolare di circa 0.1 cm^2 l'anno. È presente comunque un'ampia variabilità nella progressione della malattia stessa, così come nella comparsa dei sintomi[6].

Approccio clinico-decisionale

L'approccio decisionale nel paziente con stenosi valvolare aortica è fondato essenzialmente sul riconoscimento dello stato sintomatico e sulla definizione della severità emodinamica della stenosi. Per quanto riguarda il riconoscimento della severità emodinamica della stenosi, questo si avvale della determinazione del gradiente pressorio transvalvolare e dell'area valvolare, calcolati mediante l'equazione di Bernoulli e di continuità, rispettivamente. Sebbene dal punto di vista teorico fluidodinamico questi ultimi due rappresentino gli indici in grado di meglio caratterizzare la severità dell'ostruzione al flusso, essi rimangono tuttavia subottimali dal punto di vista pratico-clinico. Infatti, il metodo dell'equazione di continuità risulta spesso poco accurato e scarsamente riproducibile, con un'elevata variabilità inter- ed intraosservatore. Ciò è legato certamente alla difficoltà di ottenere una misura precisa del diametro del tratto di efflusso ventricolare sinistro, soprattutto in pazienti con importante calcificazione delle cuspidi valvolari, errore che viene ulteriormente enfatizzato dall'elevazione al quadrato del raggio. Altra fonte di errore nell'equazione di continuità è rappresentata dalla determinazione della velocità nel tratto di efflusso ventricolare sinistro, dato il movimento sistolico dell'anello aortico, che rende difficoltoso il corretto posizionamento del campione di volume del Doppler pulsato, e l'asimmetricità nella distribuzione della velocità lungo il tratto di efflusso stesso, che comporta un aumento della velocità man mano che ci si accosta al setto interventricolare. Anche il calcolo del gradiente pressorio transvalvolare presenta un certo grado di inaccuratezza, dovuta alla sua dipendenza da due diversi fattori: il tempo di eiezione ventricolare, per cui maggiore è quest'ultimo, minore risulta il gradiente pressorio medio; e la gittata sistolica, per cui minore è quest'ultima, minore risulta il gradiente pressorio. Inoltre non va sottovalutato il ruolo del fenomeno del recupero pressorio nella valutazione del gradiente pressorio transvalvolare. Tale fenomeno, legato alla decelerazione e quindi alla turbolenza del flusso dopo il passaggio attraverso l'orifizio valvolare, comporta la dissipazione di una parte dell'energia cinetica iniziale in calore e quindi la perdita di una certa quantità di energia. Pertanto, dopo la decelerazione del flusso, solo una parte dell'energia cinetica iniziale (pressione dinamica) verrà riconvertita in energia potenziale o pressione statica (fenomeno del recupero pressorio). Maggiore sarà la perdita di energia sotto forma di calore, minore sarà il recupero di pressione, e quindi maggiore il gradiente pressorio netto tra il tratto di efflusso ventricolare e l'aorta ascendente (così come viene misurato attraverso il cateterismo cardiaco). Quest'ultimo costituisce quindi una parte variabile del gradiente pressorio massimo (misurato attraverso il Doppler continuo) e rappresenta il sovraccarico pressorio effettivo del ventricolo durante il ciclo cardiaco. Il gradiente pressorio netto si discosta dal gradiente massimo in modo significativo, quando il rapporto tra l'area valvolare aortica (calcolata mediante l'equazione di continuità) e il diametro dell'aorta ascendente è ≥ 0.20 cm[7-9].

Le limitazioni appena esposte dei metodi di calcolo, che impediscono la determinazione precisa dell'area valvolare o del gradiente pressorio effettivo, unite alla scarsa correlazione di questi parametri con la comparsa dei sintomi hanno impedito alla valutazione dello stato emodinamico della stenosi di diventare il "gold standard" nella diagnosi di severità di malattia, lasciando alla comparsa dei sintomi il caposaldo decisionale nell'indicazione all'intervento chirurgico. Tuttavia, oggi il profilo della malattia si è modificato, e l'aumento della vita media insieme con la riduzione dell'incidenza della febbre reumatica nei paesi sviluppati hanno portato la stenosi valvolare aortica ad essere una patologia prevalentemente dell'età avanzata, con la prevalenza delle forme degenerative su quelle di origine reumatica. Ciò ha comportato particolare difficoltà nel definire lo stato sintomatico dei pazienti. Infatti, il riscontro di un certo grado di dispnea può risultare compatibile con la normale riduzione della tolleranza allo sforzo che accompagna l'avanzare dell'età. Inoltre, la frequente comorbilità per coronaropatia aterosclerotica o la presenza di patologie associate, quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva, possono rendere difficoltoso, se non impossibile in alcuni casi, attribuire la sintomatologia alla patologia valvolare stessa.

Non va dimenticato, infine, che l'attuale approccio terapeutico alla stenosi valvolare aortica si basa essenzialmente su studi retrospettivi condotti su popolazioni con malattia di origine reumatica e congenita, mentre oggi la patologia valvolare è ampiamente su base degenerativa.

Dunque, i cambiamenti degli ultimi decenni, uniti alla mancanza di un "gold standard" definitivo in grado di stimare con precisione l'entità emodinamica dell'ostruzione, sono responsabili ormai di un certo grado di incertezza nel valutare correttamente il timing per l'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica. Pertanto, negli ultimi anni, si è fatto avanti il tentativo di individuare degli indici di facile esecuzione, in grado di rappresentare il reale impatto clinico dello stato emodinamico ostruttivo, nonostante le loro limitazioni

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 12:26:06

nel quantificare la severità dell'ostruzione dal punto di vista prettamente fluido-dinamico. Emerge, quindi, la volontà di trovare degli indici di severità di malattia, non di "ostruzione", che possano dimostrarsi di grande ausilio nel processo decisionale. A tale scopo sono stati recentemente introdotti due nuovi gruppi di indici, il cui reale interesse clinico merita senz'altro ulteriori approfondimenti nelle diverse tipologie di pazienti con stenosi valvolare aortica[10-13]:

• indici corretti per la funzione ventricolare: FSVR (*fractional shortening-velocity ratio* = frazione di accorciamento/gradiente pressorio massimo), EFVR (*ejection fraction velocity ratio* = frazione di eiezione/gradiente pressorio massimo);

• indici corretti per la pressione ventricolare: PSWL (*percent stroke work loss* = gradiente pressorio medio/pressione ventricolare sinistra media; quest'ultima approssimata aggiungendo la pressione sistolica sistemica al gradiente pressorio medio).

A questi va aggiunto un indice legato alla perdita di energia durante la decelerazione del flusso dopo il passaggio attraverso l'orifizio valvolare: coefficiente di perdita di energia [(area valvolare aortica × diametro aorta ascendente)/(diametro aorta ascendente - area valvolare aortica)] indicizzato per la superficie corporea (ELI, *energy loss index*)[7-9,14].

Stenosi aortica severa con normale funzione sistolica ventricolare sinistra

La presenza di una stenosi valvolare aortica di grado severo, associata ad una normale funzione sistolica ventricolare sinistra, rende necessaria la successiva distinzione in due categorie di pazienti: sintomatici ed asintomatici.

Lo sviluppo di sintomi, essenzialmente angina, sincope e dispnea, è infatti associato ad una prognosi inevitabilmente infausta a breve termine. La sopravvivenza dei pazienti che presentano angina è pari a circa il 50% a 5 anni; al 50% a 3 anni per i pazienti che presentano sincope; al 50% a 2 anni per coloro che presentano dispnea[15]. L'intervento chirurgico di sostituzione valvolare permette in questa categoria di pazienti di riportare la curva di sopravvivenza a valori prossimi a quelli della popolazione normale[16,17], per cui ne viene universalmente riconosciuta l'indicazione.

I pazienti asintomatici hanno, invece, un'ottima prognosi nonostante la severità della stenosi. Presentano, comunque, un piccolo rischio aggiuntivo di morte improvvisa, stimabile intorno all'1%[18-24]. Tale rischio non giustifica, di fatto, l'opportunità di sottoporre ad intervento di sostituzione valvolare l'intero gruppo di pazienti asintomatici, in quanto li esporrebbe ad un rischio certamente superiore, legato sia all'intervento in sé, che alla presenza di una protesi valvolare negli anni successivi[25,26]. Più appropriato sembra, invece, l'intento di voler individuare un sottogruppo di pazienti a maggior rischio di morte improvvisa o di sviluppare sintomi a breve termine. È stato dimostrato come pazienti con una velocità del flusso aortico > 4 m/s presentino una probabilità di sviluppare sintomi pari al 70% nei successivi 2 anni[6]. Anche il riscontro di una rapida progressione nella velocità del flusso aortico, con valori > 0.3 m/s l'anno, è in grado di evidenziare un gruppo di pazienti a maggior rischio di sviluppare sintomi[6,27]. Inoltre, in considerazione della comune osservazione che i primi sintomi vengono riferiti nel 40% circa dei casi durante uno sforzo fisico, sembra opportuno stratificare ulteriormente il rischio, sottoponendo periodicamente ad un test da sforzo i soggetti asintomatici[28]. Di dubbia interpretazione rimane ancora la comparsa di ipotensione o di aritmie ventricolari durante un test da sforzo, così come l'accentuazione isolata delle alterazioni della ripolarizzazione ventricolare[29,30].

Di difficile valutazione rimangono, tuttavia, quei casi in cui i pazienti si presentano paucisintomatici o con una sintomatologia sfumata non chiaramente attribuibile alla patologia valvolare stessa. Due indici, il PSWL e l'ELI, potrebbero costituire un valido aiuto in queste particolari circostanze, in quanto in grado di dare quelle informazioni prognostiche, che dovrebbero rappresentare l'obiettivo finale di un test diagnostico nel definire la severità di una malattia. Un PSWL > 23% sembra predire la comparsa di sintomi con una bassa sensibilità, ma elevata specificità, consentendo anche di discriminare i pazienti sintomatici da quelli asintomatici senza sovrapposizioni tra i due gruppi. Un valore > 25% in pazienti asintomatici è risultato, inoltre, un fattore di rischio indipendente per eventi avversi, quali la morte per cause cardiache e l'intervento di sostituzione valvolare[13]. Anche il secondo indice, l'ELI, si è dimostrato un predittore indipendente di eventi avversi (morte ed intervento di sostituzione valvolare) con valori < 0.52 cm^2/m^2 risultati avere la migliore sensibilità, specificità e valore predittivo positivo[14]. Nonostante i limiti dei due studi considerati, legati nel primo caso[13] alla presenza di due coorti di pazienti, una piccola prospettica (47 pazienti) e l'altra più numerosa retrospettiva (275 pazienti), e nel secondo caso[14] alla presenza contemporanea nello studio di pazienti con stenosi valvolare aortica moderata e severa, studiati retrospettivamente (138 pazienti consecutivi), è interessante sottolineare, ancora una volta, come entrambi gli indici non siano soltanto parametri quantitativi di "ostruzione", bensì indici prognostici.

Infine, a tutt'oggi, non sono disponibili parametri clinici o strumentali in grado di predire la morte improvvisa nei pazienti asintomatici.

Stenosi aortica con ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra

L'inquadramento clinico dei pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra, prevede inizialmente la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 12:26:06

diagnosi di severità della stenosi valvolare, seguita da una valutazione prognostica finalizzata all'indicazione all'intervento chirurgico di sostituzione valvolare. In questo delicato processo, la comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dell'evoluzione della storia naturale della malattia, consente di acquisire una visione di insieme più completa nella gestione dei pazienti, aiutando a colmare quelle lacune che l'"evidence-based medicine" non è ancora arrivata a chiarire.

Modificazioni fisiopatologiche secondarie all'aumento cronico del postcarico. La funzione ventricolare sinistra è l'espressione dell'interazione di molteplici fattori, reciprocamente correlati tra loro, ognuno dei quali contribuisce alla performance ventricolare complessiva in funzione degli altri, rendendo difficile in ultima analisi evidenziarne il singolo contributo nella valutazione del caso specifico:

- precarico: il carico passivo che determina la lunghezza iniziale della fibra miocardica nella relazione lunghezza-tensione, o la curva diastolica della relazione pressione-volume nel cuore integro;
- postcarico: l'insieme di tutti i carichi che le fibre miocardiche devono vincere durante il loro accorciamento sistolico;
- contrattilità (o stato inotropo): la velocità e l'entità dell'accorciamento sistolico della fibra miocardica per un determinato carico;
- compliance diastolica: la variazione di volume ventricolare per ogni variazione di pressione diastolica;
- frequenza cardiaca.

La funzione sistolica ventricolare sinistra, valutata complessivamente come frazione di eiezione (FE), è il risultato dell'adeguatezza dello stato inotropo ad un determinato postcarico, in relazione alla riserva di precarico. In condizioni normali di contrattilità, se non sono consentite modificazioni del precarico o se è già stato raggiunto il limite massimo della riserva di precarico, ad un aumento acuto del postcarico corrisponderà una riduzione della FE ventricolare. Tale riduzione non avviene se l'aumento del postcarico può essere compensato da un contemporaneo aumento del precarico. Anche nel caso in cui lo stato inotropo basale è depresso, la riserva di precarico permetterà di mantenere normale la FE fin quando l'aumento del postcarico non supererà la riserva di precarico disponibile, oltre la quale avverrà necessariamente una riduzione della FE[31-35].

Appare evidente, quindi, che una riduzione della FE può essere secondaria ad un aumento del postcarico, in grado di superare il limite della riserva di precarico, indipendentemente dallo stato inotropo.

Inizialmente il concetto di "afterload mismatch" fu proposto da Ross[32] per rendere conto della proporzionalità inversa tra FE ventricolare sinistra e sovraccarico pressorio. Il concetto fu successivamente adattato da Gunther e Grossman[36] alla stenosi valvolare aortica, proponendo un'inadeguata ipertrofia compensatoria come causa della riduzione della funzione di pompa del ventricolo sinistro. Infatti, in base alla legge di Laplace lo spessore delle pareti miocardiche risulta fondamentale nel mantenere nella norma lo stress parietale, indice di postcarico. Nel momento in cui l'entità dell'ipertrofia non è in grado di compensare l'aumento delle pressioni intraventricolari, avverrà una riduzione della FE proporzionale all'aumento del postcarico. Il concetto di "afterload mismatch" fu legato, quindi, essenzialmente allo stato di adeguatezza dell'ipertrofia miocardica.

In realtà, risultò presto evidente che una componente puramente miocardica, legata alla disfunzione contrattile in sé, potesse essere presente e rendere conto in parte della riduzione della funzione di pompa ventricolare. Carabello et al.[37] dimostrarono come una funzione sistolica depressa potesse essere evidente anche in presenza di un'ipertrofia miocardica adeguata, e quindi in assenza di un aumento dello stress parietale. Inoltre, la riduzione della FE ventricolare risultava più pronunciata nei casi caratterizzati da una maggiore ipertrofia miocardica[38-40]. Esiste, infatti, una proporzionalità inversa tra riduzione della FE ventricolare sinistra ed aumento della massa miocardica. L'ipertrofia miocardica secondaria ad un sovraccarico cronico di pressione, si accompagna, difatti, non soltanto all'aumento del contenuto proteico complessivo dei miociti, ma soprattutto ad una modificazione della percentuale relativa e della qualità delle diverse proteine strutturali e funzionali. Modificazioni come quelle relative alle isoforme delle catene della miosina, dell'actina, delle proteine appartenenti al ciclo del calcio, ed alterazioni nella struttura del citoscheletro con incremento della componente collagene nella matrice extracellulare, sono alla base dei processi fisiopatologici responsabili delle alterazioni funzionali miocardiche[41].

La funzione diastolica ventricolare sinistra ha un ruolo essenziale nel consentire quelle modificazioni di precarico necessarie per mantenere nei limiti la funzione di pompa ventricolare. Il sovraccarico cronico di pressione determina con il passare del tempo un'alterazione di tutte le proprietà diastoliche del ventricolo, sia quelle attive che quelle passive. Si assiste, pertanto, ad una compromissione del rilasciamento miocardico e ad un aumento della rigidità di parete, dovute all'ipertrofia ed alle alterazioni funzionali e strutturali che essa comporta. Ciò determina inevitabilmente un aumento delle pressioni di riempimento ventricolari con conseguente riduzione della riserva di precarico disponibile. Infatti, il ventricolo è posto in condizione di lavorare nella parte più ripida della curva pressione-volume diastolica, dove solo piccoli aumenti del volume della cavità possono essere ottenuti, nonostante grosse modificazioni pressorie. Il contributo atriale acquista quindi un ruolo fondamentale nel consentire il riempimento ventricolare, determinando ulteriormente sia un aumento delle pressioni vigenti in atrio, che di quelle telediastoliche ventricolari. In considerazione di quanto detto, risulta evidente come le modificazioni diastoli-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 12:26:06

che conseguenti all'aumento cronico del postcarico facilitino la perdita della funzione di pompa ventricolare (valutabile come riduzione della FE), a prescindere dall'integrità della funzione contrattile miocardica. Infatti, maggiore è la compromissione diastolica, minore sarà la riserva di precarico disponibile, con la conseguenza di un più rapido appalesamento della riduzione della FE, anche nei casi in cui la funzione contrattile miocardica è conservata.

Diagnosi di severità emodinamica. La valutazione della severità della stenosi valvolare aortica, si basa essenzialmente sulla stima ecocardiografica dell'area valvolare e sulla determinazione del gradiente pressorio transvalvolare. Nel caso in cui tale valutazione riguardi pazienti con un ventricolo sinistro disfunzionante, il gradiente pressorio perde di significato in quanto parametro flusso-dipendente. Possono, comunque, presentarsi due condizioni cliniche:

• gradiente sistolico transvalvolare elevato: la disfunzione sistolica ventricolare è tale da consentire ancora lo sviluppo di un gradiente pressorio significativo;

• gradiente sistolico transvalvolare basso: la disfunzione ventricolare non consente di sviluppare un gradiente pressorio significativo a causa di una ridotta gittata sistolica.

La prima circostanza consentirà ancora una corretta valutazione della stenosi valvolare associando alla determinazione del gradiente transvalvolare, la stima dell'area valvolare. La seconda condizione comprende, invece, due realtà cliniche completamente diverse[29,30]:

• una disfunzione miocardica primitiva (cardiopatia ischemica, cardiomiopatie, ecc.), a causa della ridotta gittata sistolica, non consente una soddisfacente apertura della valvola aortica, facendo apparire severamente stenotica una valvola in realtà solo modestamente stenotica (pseudostenosi o stenosi relativa);

• una valvola aortica severamente stenotica ha causato una disfunzione ventricolare associata ad una gittata sistolica ridotta.

La determinazione dell'area valvolare, pur essendo flusso-indipendente, non consente di valutare la riserva di apertura valvolare disponibile, per cui ad una valutazione ecocardiografica queste ultime due condizioni cliniche risulteranno avere entrambe una FE ventricolare depressa, un basso gradiente transvalvolare aortico ed un'area valvolare severamente ridotta. Per riuscire a distinguere le due situazioni è necessario ricorrere ad un esame strumentale, quale l'ecocardiogramma con test farmacologico alla dobutamina, in grado di evidenziare le eventuali modificazioni del gradiente pressorio transvalvolare e dell'area valvolare, secondarie all'aumento della gittata sistolica[29,30,42-44] (Tab. I).

Nel caso di una stenosi aortica realmente severa, l'aumento della gittata sistolica sarà associato ad un aumento del gradiente pressorio, senza variazioni significative dell'area valvolare. Nel caso, invece, di una pseudostenosi, l'aumento della gittata sistolica si associerà ad un aumento dell'area valvolare (in genere > 0.3 cm^2) in assenza di un aumento significativo del gradiente pressorio.

Alternativamente, anche un test farmacologico con un vasodilatatore periferico, come il nitroprussiato, consente di discriminare le due condizioni cliniche (Tab. I). Infatti, nel caso di una stenosi aortica realmente severa, la resistenza al flusso è presente essenzialmente a questo livello, per cui l'infusione di un vasodilatatore periferico non permetterà un aumento della gittata sistolica né dell'area valvolare, determinando soltanto un aumento del gradiente pressorio transvalvolare. Qualora, invece, sia presente una pseudostenosi, la riduzione delle resistenze periferiche comporterà un aumento della gittata sistolica e dell'area valvolare, senza modificazioni significative del gradiente pressorio transvalvolare, o addirittura con una sua riduzione.

Risulta evidente come il calcolo dell'area valvolare assuma un ruolo centrale nell'iter diagnostico in presenza di una ridotta funzione ventricolare sinistra. Nel caso in cui non sia possibile determinare in modo accurato l'area valvolare, per difficoltà tecniche nel metodo di calcolo, o non sia possibile effettuare o completare un test farmacologico, potrebbe tornare utile considerare tre indici precedentemente esposti: l'EFVR, il FSVR ed il PSWL.

Infatti, in un'ampia coorte di pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra (FE ≤ 50%) e bassa portata cardiaca, studiati prospetticamente, l'EFVR, il FSVR ed il PSWL hanno dimostrato avere una buona correlazione con l'area valvolare aortica calcolata attraverso il cateterismo cardiaco (equazione di Gorlin),

Tabella I. Valutazione della stenosi valvolare aortica mediante test farmacologico.

	Stenosi valvolare aortica					
	Vera		Relativa		Indeterminabile	
	DOB	NP	DOB	NP	DOB	NP
Gittata sistolica	⇑	≅	⇑	⇑	≅	≅
Gradiente pressorio	⇑	⇑	≅	≅ ⇓	≅	≅
Area valvolare aortica	≅	≅	⇑	⇑	≅	≅

DOB = test con dobutamina; NP = test con nitroprussiato.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 12:26:06

con valori di cut-off, rispettivamente, ≤ 0.80, ≤ 0.50 e ≥ 23% per identificare i casi con stenosi valvolare severa (area valvolare ≤ 0.80 cm^2, mediante equazione di Gorlin)[10-13] (Tab. II). Il limite principale di questi indici, in particolare dell'EFVR e del FSVR, è legato all'aumento dei falsi negativi nel caso sia associata un'insufficienza valvolare mitralica moderata o severa, per l'aumento dei valori della FE e della frazione di accorciamento ventricolare, presenti al numeratore del rapporto. Ciononostante, l'analisi dei sottogruppi degli studi esaminati, pur evidenziando una riduzione nella correlazione tra i due indici e l'area valvolare aortica calcolata mediante l'equazione di Gorlin, ha documentato valori di sensibilità e specificità ancora soddisfacenti. Infine, non si conosce quanto la presenza di un'associata insufficienza valvolare aortica moderata o severa possa inficiare l'accuratezza diagnostica di tali indici, rappresentando un criterio di esclusione negli studi considerati.

Prognosi e indicazioni all'intervento chirurgico. Una volta accertata la diagnosi di severità della stenosi valvolare aortica, l'approccio clinico al paziente con ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra dovrebbe prevedere una valutazione prognostica e l'eventuale indicazione all'intervento chirurgico. Il fine, a questo stadio della malattia, è quello di evidenziare da un lato le condizioni funzionali del ventricolo potenzialmente recuperabili, dall'altro indici in grado di prevedere la rapida evoluzione del decorso clinico, in modo da poter ponderare l'indicazione all'intervento chirurgico sui rischi e i benefici del singolo paziente.

La storia naturale della malattia porterà inevitabilmente alla progressiva riduzione della funzione di pompa ventricolare, con il prevalere, infine, della disfunzione contrattile miocardica sull'"afterload mismatch". Il primo obiettivo è quindi quello di riconoscere precocemente i casi in cui la riduzione della funzione ventricolare sinistra è legata essenzialmente all'aumento del postcarico ("afterload mismatch"), con una funzione contrattile miocardica ancora preservata. L'ecocardiografia con test farmacologico alla dobutamina, valutando la riserva contrattile ventricolare sinistra, permette di evidenziare quest'ultima condizione. Infatti, nel caso in cui sia presente una buona riserva contrattile, si assisterà ad un aumento del gradiente pressorio transvalvolare aortico. Nel caso in cui, invece, tale riserva contrattile non sia soddisfacente, l'infusione di dobutamina non determinerà alcuna sensibile modificazione del gradiente pressorio[29,30,42].

A suggerire un rapido deterioramento clinico del paziente, potrebbe essere il PSWL. Infatti, è stato documentato come un valore ≥ 25% in pazienti con stenosi valvolare severa e disfunzione ventricolare sinistra (FE < 45%) sia in grado di predire la comparsa di eventi avversi, quali la morte e l'intervento di sostituzione valvolare, a meno di 1 anno di follow-up[13]. Tale risultato è ancora da consolidare, essendo lo studio in parte retrospettivo e riguardando un numero relativamente piccolo di pazienti (77 pazienti), ma incoraggia ulteriori approfondimenti, nonché ad indagare sul possibile ruolo prognostico anche di altri indici, come quelli precedentemente esposti.

La difficoltà maggiore rimane, tuttavia, individuare coloro che verosimilmente beneficeranno di più dell'intervento chirurgico, con un rischio perioperatorio accettabile. Difatti, la prognosi nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, in termini di mortalità perioperatoria e sopravvivenza a medio-lungo termine, è stata attualmente valutata soltanto in studi di piccole dimensioni, non controllati, come popolazione complessiva con ridotta funzione ventricolare e basso gradiente pressorio transvalvolare[37,45-48]. Tale popolazione non omogenea, a volte gravata da una comorbidità per coronaropatia, comprendente sia i pazienti con buona riserva contrattile, che quelli senza riserva contrattile soddisfacente, e con un profilo emodinamico variabile (portata cardiaca normale o ridotta), presenta nel suo insieme un'elevata mortalità perioperatoria (stimata dall'8 al 30%), con una sopravvivenza a lungo termine ampiamente variabile a seconda degli studi clinici. Nel tentativo di saggiare il contributo di una riserva contrattile conservata sulla mortalità perioperatoria, è stato effettuato uno studio di piccole dimensioni, non controllato, su 45 pazienti, che ha evidenziato una mortalità significativamente superiore nel gruppo di pazienti senza riserva contrattile al test farmacologico con dobutamina (50 vs 8%)[43]. Mancano ancora, tuttavia, studi

Tabella II. Valori di cut-off di severità della stenosi valvolare aortica in pazienti con ridotta funzione sistolica ventricolare e correlazioni con l'area valvolare calcolata invasivamente mediante equazione di Gorlin (≤ 0.80 cm^2).

Indice	Formula	Cut-off	Sensibilità (%)	Specificità (%)	r
EFVR	FE/ΔPmax	≤ 0.80	87	88	0.85
FSVR	FAC/ΔPmax	≤ 0.50	88	78	0.82
PSWL	ΔPm/PmVS	≥ 23%	84	84	0.74

EFVR = frazione di eiezione/gradiente pressorio massimo; FAC = frazione di accorciamento ventricolare sinistra (%); FE = frazione di eiezione ventricolare sinistra (%); FSVR = frazione di accorciamento/gradiente pressorio massimo; PmVS = pressione media ventricolare sinistra, approssimata aggiungendo la pressione sistolica sistemica al gradiente pressorio transvalvolare medio (mmHg); PSWL = gradiente pressorio medio/pressione ventricolare sinistra media; r = coefficiente di correlazione; ΔPm = gradiente pressorio transvalvolare medio (mmHg); ΔPmax = gradiente pressorio transvalvolare massimo (mmHg).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 12:26:06

sistematici su ampie popolazioni in grado di valutare il reale impatto dell'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica nelle diverse tipologie di pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra, sia in termini di mortalità perioperatoria, che di beneficio a medio-lungo termine.

Conclusioni

Da quanto detto, risulta evidente come oggi l'approccio clinico-decisionale al paziente con stenosi valvolare aortica si basi ancora ampiamente sullo stato sintomatologico e sulla valutazione della severità emodinamica della stenosi stessa. Tuttavia, i cambiamenti nelle caratteristiche epidemiologiche della malattia, quali la maggiore longevità della popolazione, la frequente presenza di comorbidità, e la prevalenza della patologia valvolare su base degenerativa, nonché le difficoltà pratiche nella corretta definizione della severità emodinamica dell'ostruzione, hanno portato alla necessità di volgere maggiore attenzione al processo fisiopatologico legato alla malattia. Da qui il tentativo di individuare degli indici di severità di malattia, non di "ostruzione", in grado di rendere conto dell'impatto clinico della patologia valvolare e della risposta del ventricolo sinistro alla patologia stessa. L'attenzione si è concentrata finora essenzialmente su parametri legati direttamente o indirettamente alla funzione sistolica ventricolare, quali il FSVR, l'EFVR, il PSWL e l'ELI, apportando un incoraggiante contributo nella valutazione clinica e prognostica di questa patologia.

Nonostante l'importanza fisiopatologica delle modificazioni diastoliche cui va incontro il ventricolo sinistro in corso di stenosi valvolare aortica, non sono stati tuttora individuati indici di funzione diastolica di ausilio clinico nel processo decisionale. Tuttavia, una certa attenzione è stata posta recentemente sul Tei index, un indice di funzione ventricolare globale, sia sistolica che diastolica, ottenendo dei valori in grado di differenziare nell'ambito di una stenosi valvolare aortica severa, i pazienti con funzione sistolica compromessa da quelli con una funzione sistolica conservata[49]. Sebbene interessante, tale indice non risponde ancora alle esigenze cliniche, che rincorrono da un lato la possibilità di diagnosticare la severità emodinamica della stenosi nei casi in cui i parametri tradizionali presentano delle limitazioni, dall'altro la possibilità di discriminare i casi di disfunzione sistolica legati prevalentemente alla compromissione contrattile miocardica, o la possibilità di individuare indici prognostici nel gruppo di pazienti con una funzione sistolica ancora conservata.

In attesa che gli studi clinici possano appurare il ruolo dei nuovi indici nel processo decisionale dei pazienti con stenosi valvolare aortica, e che le considerazioni fisiopatologiche alla base della malattia possano creare nuovi spunti per gli studi clinici, sembra opportuno utilizzare, integrandoli tra loro e con il quadro clinico, i dati ottenibili dalle diverse valutazioni strumentali, al fine di pervenire ad un processo decisionale omogeneo che tenga conto di tutte le variabili considerate, nonché del reale impatto emodinamico della valvulopatia.

Riassunto

La storia naturale della stenosi valvolare aortica è ormai ben definita. Lo sviluppo di sintomi è associato ad una prognosi inevitabilmente infausta a breve termine. L'intervento chirurgico di sostituzione valvolare permette in questa particolare categoria di pazienti di riportare la curva di sopravvivenza a valori prossimi a quelli della popolazione normale, per cui ne viene universalmente riconosciuta l'indicazione. Al contrario, i pazienti asintomatici hanno un'ottima prognosi, nonostante presentino un certo rischio di morte improvvisa o di rapida progressione allo stato sintomatico. Tale rischio non giustifica, tuttavia, l'opportunità di sottoporre ad intervento di sostituzione valvolare l'intero gruppo di pazienti asintomatici, in quanto li esporrebbe ad un rischio certamente superiore, legato sia all'intervento in sé, che alla presenza di una protesi valvolare negli anni successivi. Risulta evidente, quindi, come l'approccio decisionale nel paziente con stenosi valvolare aortica sia fondato essenzialmente sul riconoscimento dello stato sintomatico e sulla definizione della severità emodinamica della stenosi. Tuttavia, oggi il profilo della malattia si è modificato, e l'aumento della vita media con la prevalenza delle forme degenerative su quelle di origine reumatica, hanno comportato particolari difficoltà, da un lato nel definire lo stato sintomatico, dall'altro nell'applicazione delle metodiche di calcolo per definire la severità della stenosi valvolare. Ciò ha determinato, dunque, un certo grado di incertezza nel valutare correttamente il timing per l'intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica. Pertanto, negli ultimi anni è avanzato il tentativo di individuare degli indici ecocardiografici di facile esecuzione, in grado di rappresentare il reale impatto clinico dello stato emodinamico ostruttivo. In altre parole, indici di severità di malattia, non di "ostruzione", capaci di contribuire al processo clinico-decisionale.

Lo sviluppo di una disfunzione ventricolare sinistra rende la gestione del paziente con stenosi valvolare aortica ancora più complessa. Vanno valutati, infatti, sia la severità della stenosi, che lo stato funzionale del ventricolo stesso. Le prove farmacologiche con dobutamina (o nitroprussiato) consentono all'ecocardiografia di definire entrambi gli aspetti, risultando di grande ausilio nel processo decisionale. Tuttavia, il progredire della malattia con il prevalere della disfunzione contrattile miocardica sull'"afterload mismatch", rende difficoltoso stabilire fino a che punto i pazienti beneficeranno dell'intervento chirurgico di sostituzione valvolare. Mancano ancora, purtroppo, studi sistematici in grado

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 12:26:06

di evidenziare il gruppo di pazienti che beneficerà maggiormente dell'intervento chirurgico, con un tasso di mortalità perioperatoria accettabile.

Parole chiave: Dobutamina; Ecocardiografia; Ecostress; Insufficienza cardiaca; Stenosi aortica.

Bibliografia

1. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. Circulation 1994; 90: 844-53.
2. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1218-22.
3. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of degenerative valvular aortic stenosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 523-32.
4. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 630-4.
5. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med 1999; 341: 142-7.
6. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 1997; 95: 2262-70.
7. Gjertsson P, Caidahl K, Svensson G, Ingemar W, Bech-Hanssen O. Important pressure recovery in patients with aortic stenosis and high Doppler gradients. Am J Cardiol 2001; 88: 139-44.
8. Garcia D, Dumesnil JG, Durand LG, Kadem L, Pibarot P. Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon: practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 435-42.
9. Levine RA, Schwammenthal E. Stenosis in the eye of the observer: impact of pressure recovery on assessing aortic valve area. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 443-5.
10. Antonini-Canterin F, Pavan D, Burelli C, Cassin M, Cervesato E, Nicolosi GL. Validation of the ejection fraction-velocity ratio: a new simplified "function-corrected" index for assessing aortic stenosis severity. Am J Cardiol 2000; 86: 427-33.
11. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, et al. Reliability of new and old Doppler echocardiographic indexes of the severity of aortic stenosis in patients with a low cardiac output. Ital Heart J 2002; 3: 248-55.
12. Tobin JR Jr, Rahimtoola SH, Blundell PE, Swan HJ. Percentage of left ventricular stroke work loss. A simple hemodynamic concept for estimation of severity in valvular aortic stenosis. Circulation 1967; 35: 868-79.
13. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gomez-Moreno P, Garcia-Fernandez MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 142-51.
14. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG, Sakr F, Durand L-G. Assessment of aortic valve stenosis severity. A new index based on the energy loss concept. Circulation 2000; 101: 765-71.
15. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation 1968; 38 (Suppl): 61-7.
16. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 566-73.
17. Schwarz E, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. Circulation 1982; 66: 1105-10.
18. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1012-7.
19. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymtomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. Am J Cardiol 1988; 61: 123-30.
20. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, et al. Natural history of 610 adults with asymptomatic significant aortic stenosis over prolonged follow-up. (abstr) J Am Coll Cardiol 2001; 37 (Suppl A): 489A.
21. Chizner MA, Pearle DL, DeLeon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. Am Heart J 1980; 99: 419-24.
22. Turina J, Hess O, Sepulcri F, et al. Spontaneous course of aortic valve disease. Eur Heart J 1987; 8: 471-83.
23. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. Eur Heart J 1988; 9 (Suppl E): 57-64.
24. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. Am J Cardiol 1992; 70: 229-33.
25. Thai HM, Gore JM. Prosthetic heart valves. In: Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH, eds. Valvular heart disease. 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 393-407.
26. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1152-8.
27. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 2000; 343: 611-7.
28. Das P, Rimington H, McGrane K, Chambers J. The value of treadmill exercise testing in apparently asymptomatic aortic stenosis. (abstr) J Am Coll Cardiol 2001; 37 (Suppl A): 489A.
29. Carabello BA. Aortic stenosis. N Engl J Med 2002; 346: 677-82.
30. Carabello BA. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. Circulation 2002; 105: 1746-50.
31. Ross J Jr. The concept of afterload mismatch and its implications in the clinical assessment of cardiac contractility. Jpn Circ J 1976; 40: 865-75.
32. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. Prog Cardiovasc Dis 1976; 18: 255-64.
33. Ross J Jr. Mechanisms of cardiac contraction. What roles for preload, afterload and inotropic state in heart failure? Eur Heart J 1983; 4 (Suppl A): 19-28.
34. Schertel ER. Assessment of left-ventricular function. Thorac Cardiovasc Surg 1998; 46 (Suppl 2): 248-54.
35. Crozatier B, Hittinger L. Mechanical adaptation to chronic pressure overload. Eur Heart J 1988; 9 (Suppl E): 7-11.
36. Gunther S, Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure-overload hypertrophy in man. Circulation 1979; 59: 679-88.
37. Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK, Collins JJ. Hemodynamic determinants of prognosis

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.89 Wed, 07 Oct 2026, 12:26:06

of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive hear failure. Circulation 1980; 62: 42-8.
38. Huber D, Grimm J, Koch R, Krayenbuehl HP. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. Circulation 1981; 64: 126-34.
39. Wisenbaugh T, Booth D, DeMaria A, Nissen S, Waters J. Relationship of contractile state to ejection performance in patients with chronic aortic valve disease. Circulation 1986; 73: 47-53.
40. Krayenbuehl HP, Hess OM, Ritter M, Monrad ES, Hoppeler H. Left ventricular systolic function in aortic stenosis. Eur Heart J 1988; 9 (Suppl E): 19-23.
41. Hein S, Arnon E, Kostin S, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanism. Circulation 2003; 107: 984-91.
42. DeFilippi CR, Willett DL, Brickner E, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. Am J Cardiol 1995; 75: 191-4.
43. Monin JL, Monchi M, Gest V, Duval-Moulin AM, Dubois-Rande JL, Gueret P. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients: risk stratification by low-dose dobutamine echocardiography. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 2101-7.
44. Zile MR, Gaasch WH. Heart failure in aortic stenosis. Improving diagnosis and treatment. N Engl J Med 2003; 348: 1735-6.
45. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis: reasons for earlier operative intervention. Circulation 1990; 82: 124-39.
46. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. Circulation 2000; 101: 1940-6.
47. Brogan WC III, Grayburn PA, Lange RA, et al. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and low transvalvular pressure gradient. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1657-60.
48. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1356-63.
49. Bruch C, Schmermund A, Dagres N, Katz M, Bartel T, Erbel R. Severe aortic stenosis with preserved and reduced systolic left ventricular function: diagnostic usefulness of the Tei index. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15: 869-76.