

Indicazioni alla sostituzione valvolare aortica

Alfredo Zuppiroli, Fabio Mori

U.O. di Cardiologia 3, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 11S-16S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Alfredo Zuppiroli

U.O. di Cardiologia 3
Azienda Ospedaliera
Careggi

Viale Pieraccini, 17

50139 Firenze

E-mail: cardiologia3@
ao-careggi.toscana.it

Introduzione

Nella pratica clinica l'indicazione alla sostituzione valvolare aortica può costituire una sfida per il cardiologo, in quanto accanto ad alcuni punti certi esistono aree di complessità clinica dove la scelta per la terapia medica o chirurgica deve essere ben ponderata caso per caso. Un'ampia ed esaustiva panoramica, seppur non recentissima, è reperibile nelle linee guida sul management delle valvulopatie redatte dalla Task Force congiunta American College of Cardiology/American Heart Association¹.

La stenosi aortica

La stenosi aortica è una patologia in costante aumento, soprattutto per l'allungamento della vita media delle popolazioni dei paesi industrializzati ma anche per una più frequente diagnosi per mezzo dell'uso esteso dell'ecocardiografia. Si tratta di una patologia tipica dell'anziano, ed è in particolare al paziente anziano che si riferisce questo lavoro, costituendo la stenosi aortica del bambino e del giovane un tema che merita un inquadramento nosologico ed indicazioni terapeutiche del tutto specifiche.

Dato che non esiste terapia medica efficace, né la valvuloplastica percutanea può essere considerata un'alternativa accettabile, la sostituzione valvolare aortica deve essere considerata la scelta terapeutica per tutti i pazienti anziani i cui sintomi siano causati dalla stenosi aortica. L'intervento di sostituzione valvolare aortica è tecnicamente possibile a tutte le età, ma la decisione dovrà basarsi su molti aspetti, comprese le preferenze e le aspettative del paziente¹. L'indicazione alla sostituzione valvolare aortica è dunque netta quando la stenosi aortica sia severa e quando sia sintomatica.

Sappiamo infatti che, tra i pazienti affetti da stenosi aortica severa sintomatica e che rifiutano l'intervento, solo il 50% sopravvive a 2 anni ed appena il 20% a 5 anni².

Per quanto riguarda i criteri di severità, la stenosi si definisce generalmente come lieve quando l'area valvolare supera 1.5 cm², moderata fra 1-1.5 cm² e severa < 1 cm². Da sottolineare l'importanza delle misure indicizzate alla superficie corporea (la stenosi è severa quando è < 0.5 cm²/m²). Quando la stenosi è severa e la funzione ventricolare sinistra normale il gradiente medio è generalmente > 50 mmHg e quello di picco > 65-70 mmHg. Una semplice misura di severità della stenosi è quella ecocardiografica, che si basa sulla velocità massima al Doppler continuo, sempre in presenza di una normale funzione ventricolare sinistra (lieve < 3 m/s; severa > 4 m/s). Esistono ovviamente numerose altre stime di severità della stenosi aortica, la cui descrizione va oltre gli scopi del presente lavoro³. Si deve sottolineare che non esiste una misura valida in assoluto, e che l'insorgenza dei sintomi varia da individuo ad individuo, dipendendo non solo dall'effettivo grado di restringimento valvolare, comunque misurato, ma anche dalla risposta del ventricolo sinistro e dagli adattamenti periferici.

Gli eccellenti risultati della sostituzione valvolare aortica, anche e soprattutto nell'anziano, hanno portato a definire questa soluzione terapeutica come "un trionfo medico"⁴. Addirittura, la sopravvivenza relativa dopo l'intervento per i pazienti di età > 65 anni è migliore rispetto ai pazienti di età < 65 anni⁵. Tuttavia ancora oggi, a 40 anni dal primo intervento di sostituzione valvolare aortica, ci stiamo muovendo tra la "Scilla del ritardare troppo l'intervento, rischiando un danno miocardico irreversibile e la morte improvvisa, e la Cariddi dell'o-

perare troppo presto, sottoponendo il paziente ad un rischio eccessivo dovuto dapprima all'intervento e successivamente alla morbilità delle protesi⁶. Queste parole sono tratte da un editoriale a commento di un ampio studio di follow-up postoperatorio (mediana 10 anni) di pazienti portatori di protesi meccaniche, in cui l'incidenza di episodi tromboembolici risulta del 4.4%/pazienti/anno e di eventi emorragici dell'8.5%/pazienti/anno⁷. Se è vero che le protesi biologiche stentless possono offrire risultati emodinamici e clinici molto incoraggianti nel breve termine⁸, è anche vero che per questo tipo di sostituti protesici mancano ancora studi di follow-up a lungo termine, che possano rispondere anche e soprattutto al quesito sulla loro durata².

L'indicazione alla sostituzione valvolare in presenza di stenosi aortica severa varia sia a seconda dei sintomi che della presenza o meno di disfunzione ventricolare sinistra. Vediamo in dettaglio questi sottogruppi.

Il paziente sintomatico. Sappiamo da oltre 30 anni⁹ come l'insorgenza dei sintomi (angina, sincope, dispnea) segni una svolta drammatica nella prognosi del paziente affetto da stenosi aortica. Per il paziente sintomatico con normale funzione ventricolare sinistra è ormai indiscutibile l'indicazione all'intervento, indipendentemente dall'età, dato che, in assenza di comorbilità importante, la prognosi è eccellente anche in ottuagenari¹⁰. Purtroppo, non tutti i pazienti che avrebbero indicazione all'intervento vengono poi operati¹¹: evidentemente il ruolo della variabile età sul rischio relativo di mortalità perioperatoria costituisce un deterrente psicologico molto forte sia per il paziente che per il medico, dimenticando però che la prognosi del paziente lasciato in terapia medica è ben peggiore, mentre coloro che sopravvivono all'intervento (mediamente tra l'85 ed il 94% in casistiche di pazienti operati oltre gli 80 anni) hanno una buona sopravvivenza ma soprattutto un eccellente recupero funzionale^{12,13}. Resta comunque il fatto che finora tutti gli studi pubblicati sono osservazionali e, se non vi è dubbio che l'anziano realmente sintomatico per la stenosi aortica e senza altre comorbilità debba essere operato, resta un ampio numero di pazienti dove il margine di incertezza è maggiore, e dove solo un trial randomizzato potrebbe dare una risposta¹⁴. Infine, se oggi molti anziani si presentano a noi in ottima forma, non dovrebbe mai essere dimenticato che "non c'è niente come la cardiocirurgia che riesca a tirar fuori la vera età di un paziente"¹⁵.

Il paziente asintomatico. L'orientamento ad una scelta conservativa si basa sull'autorevole posizione sostenuta da Braunwald¹⁶, per il quale in soggetti asintomatici la principale causa di morte improvvisa è l'intervento chirurgico. In questo senso si è orientata gran parte della letteratura¹, suggerendo un follow-up ravvicinato (circa ogni 6 mesi), al fine di cogliere quelle variazioni soggettive e strumentali che possano rivestire un valore prognostico sfavorevole.

È stato infatti segnalato in un'ampia casistica della Mayo Clinic¹⁷, oggetto del famoso e provocatorio editoriale di Braunwald¹⁶, come i sintomi comparissero solo in un terzo dei pazienti entro 2 anni dalla prima osservazione, e come l'incidenza della morte cardiaca e di quella improvvisa fossero rispettivamente del 3 e del 2% a 2 anni, eventi sempre preceduti da sintomi. La curva di sopravvivenza a 4 anni dei pazienti non operati è risultata sovrapponibile a quella della popolazione generale, omogenea per età e sesso. La mortalità nei pazienti non operati è stata del 2.7% contro il 6.6% nel gruppo degli operati, ad un follow-up medio di 20 mesi. Va sottolineato però che si tratta di uno studio retrospettivo, non randomizzato, in cui la selezione dei pazienti è avvenuta secondo le differenti opinioni all'interno del gruppo cardiologico della Mayo Clinic. Inoltre, la casistica si riferisce ormai ad un'epoca (oltre 15 anni fa) con maggiore mortalità e morbilità chirurgica sia per le tecniche di protezione miocardica, che per il tipo di protesi impiegate. Infine, c'è da sottolineare come nella popolazione non operata alcuni casi di morte (improvvisa, stroke, insufficienza renale, durante cateterismo cardiaco) siano stati discutibilmente esclusi da un possibile rapporto con la stenosi aortica. Una lettura attenta di questi dati ci comunica comunque un messaggio chiaro: l'evento morte improvvisa in un paziente anziano asintomatico con stenosi aortica con velocità massima in aorta misurata al Doppler continuo > 4 m/s è un evento relativamente raro (2% a 2 anni); sempre a 2 anni, il 75% dei pazienti risulta libero da eventi cardiaci, compreso l'intervento di sostituzione valvolare aortica.

In un altro importante studio su 123 pazienti asintomatici affetti da stenosi aortica con un follow-up di 2.5 anni non si è verificato alcun caso di morte improvvisa¹⁸. D'altra parte, una velocità massima in aorta al Doppler continuo > 4 m/s è risultata associata ad una rapida progressione del grado di stenosi aortica, tanto che al termine del follow-up appena il 21% dei pazienti con questo grado di stenosi è risultato libero da eventi clinici (morte o sostituzione valvolare). È comunque piuttosto arbitrario mettere sullo stesso piano, in un endpoint cumulato, la morte e la sostituzione valvolare come se si trattasse di due eventi dallo stesso significato negativo. L'incremento medio di velocità massima in aorta è risultato di 0.3 m/s/anno ed il decremento di area valvolare di 0.1 cm²/anno, ma esistono pazienti in cui il grado di stenosi aortica resta immutato nel tempo e non è comunque possibile identificare nel singolo paziente variabili predittive di una maggiore progressione emodinamica.

Ancora, un recente studio prospettico condotto con un follow-up medio di 22 mesi su 128 pazienti asintomatici ha mostrato che in generale la scelta di ritardare l'intervento fino all'insorgenza dei sintomi è sicura, con una mortalità globale del 4.7% nei non operati rispetto al 6.7% tra gli operati¹⁹. Dei 6 casi di morte per cause cardiovascolari, solo una non è stata preceduta da sintomi. In questo studio la sopravvivenza libera da

eventi a 2 anni è risultata del 46% nei soggetti con estese calcificazioni rispetto all'82% dei pazienti senza importanti calcificazioni. È importante sottolineare come anche in questo studio l'"evento" comprenda sia la morte che la sostituzione valvolare. Da ricordare infine come l'insorgenza dei sintomi sia subdola, insidiosa, spesso misconosciuta o attribuita ad altre cause non solo dal paziente ma anche dal medico²⁰.

Esistono comunque casi nei quali l'intervento in pazienti asintomatici risulta sicuramente appropriato: si tratta di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o con marcata ipertrofia ventricolare sinistra (anche se è raro che siano realmente asintomatici), giovani donne in previsione di una gravidanza, pazienti che devono svolgere importanti attività fisiche o coloro che mostrano segni di progressione emodinamica e nei quali l'insorgenza dei sintomi è inevitabile a breve scadenza². Se si riesce a tener conto che non esiste la stenosi aortica asintomatica, ma il paziente con stenosi aortica che non riferisce sintomi sicuramente attribuibili alla stenosi aortica stessa, molti casi possono essere visti sotto una luce diversa, e posizioni che sembrano lontane^{21,22} possono invece trovare un ampio margine di condivisione.

Un discorso a parte merita quel paziente che si deve sottoporre a chirurgia coronarica o mitralica, affetto anche da stenosi aortica asintomatica (ovviamente la scelta sarebbe chiara se il paziente fosse sintomatico). In questo tipo di pazienti la letteratura è concorde nel suggerire la sostituzione profilattica solo nei casi di stenosi severa, mentre esistono ancora molte incertezze nei casi di stenosi lieve-moderata^{1,23}.

La stenosi aortica con basso gradiente e ridotta funzione ventricolare sinistra. La stenosi aortica associata a disfunzione ventricolare sinistra rappresenta una sfida per il cardiologo sia dal punto di vista diagnostico che prognostico. Si tratta infatti di rispondere ai seguenti quesiti: 1) nonostante il basso gradiente medio, l'area valvolare criticamente ridotta documenta la presenza di una stenosi severa "vera", anatomica, o non è piuttosto secondaria alla ridotta gittata cardiaca? 2) la disfunzione ventricolare sinistra è secondaria all'eccesso di postcarico tipico della stenosi aortica, o rappresenta invece l'espressione di una cardiomiopatia, associata o meno ad ischemia miocardica? 3) sul piano prognostico, quale paziente, tra quelli affetti da stenosi valvolare aortica critica, basso gradiente e disfunzione ventricolare sinistra, potrà beneficiare dell'intervento chirurgico? In altri termini, le risposte ai quesiti diagnostici possono influenzare le nostre decisioni cliniche?

Le casistiche chirurgiche danno risultati contrastanti sull'outcome dei pazienti operati di sostituzione valvolare aortica in presenza di disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco. Se è vero che questo tipo di pazienti hanno una prognosi peri e postoperatoria decisamente peggiore rispetto a coloro che vengono operati con funzione ventricolare conservata o comunque solo lievemente depressa, è anche vero che gli stu-

di più recenti tendono a dimostrare per i pazienti operati una prognosi migliore rispetto a coloro che restano in trattamento medico, e comunque sovrapponibile a quella dei pazienti con scompenso cardiaco ma senza stenosi aortica²⁴⁻²⁸.

Come abbiamo visto ogni stima del grado di severità della stenosi, comunque ottenuta, risente in maggior o minor misura delle condizioni di flusso: appare dunque ragionevole studiare le modificazioni dei gradienti e dell'area al variare del flusso, al fine di individuare i casi affetti da stenosi aortica veramente critica. Non è sempre facile diagnosticare una stenosi aortica in questo contesto, soprattutto nell'anziano. Ci si può infatti limitare a diagnosticare lo scompenso cardiaco, vi sono spesso importanti comorbidità (ipertensione, cardiopatia ischemica, broncopneumopatia cronica ostruttiva); inoltre, il reperto ascoltorio può essere sfumato e purtroppo all'eco viene spesso data eccessiva valorizzazione al solo gradiente senza misurare l'area o preoccuparsi di valutare la funzione ventricolare sinistra e quindi le condizioni di flusso²⁹. L'utilizzo dell'eco-stress con test alla dobutamina può aiutarci ad identificare questo tipo di pazienti^{30,31}.

Nella nostra esperienza, arrivata ad un follow-up medio di 2 anni dall'eco-stress, la mortalità cardiovascolare è risultata del 10% nel gruppo dei pazienti operati rispetto al 72% tra i pazienti non operati³². Da sottolineare che l'eco-stress viene da noi utilizzato non per negare l'indicazione chirurgica, ma per solleccitarla almeno in coloro che mostrano una riserva contrattile ed una stenosi fissa. Il test viene infatti utilizzato in pazienti altamente compromessi, con diagnosi di scompenso cardiaco e nei quali era precedentemente sconosciuta la presenza di una stenosi aortica critica.

La dimostrazione di un anello aortico di ridotte dimensioni può indirizzare verso l'impianto di una protesi biologica stentless, che si sta prospettando come la migliore soluzione protesica per quei pazienti anziani in cui la stenosi valvolare aortica si associa ad un anello piccolo ed a disfunzione ventricolare sinistra³³. Va però sottolineato che la non bassa incidenza di fibrillazione atriale nell'anziano, l'impossibilità fino ad oggi di ottenere bioprotesi di durata illimitata, il maggior rischio di un reintervento nell'anziano, i buoni risultati delle protesi meccaniche di ultima generazione, soprattutto se rapportati alle bioprotesi "stented", inducono a riconsiderare il paradigma "anziano = bioprotesi", tenendo conto di un generale miglioramento culturale che può rendere la gestione della terapia anticoagulante orale meno pesante che in passato. Si dovrà dunque operare una scelta personalizzata, caso per caso.

L'insufficienza aortica

Indipendentemente dall'entità del rigurgito valvolare aortico, che ovviamente costituisce di per sé un potente fattore prognostico, di fronte ad un paziente con

insufficienza aortica dobbiamo subito stabilire se si tratta di una forma acuta o cronica. Nella prima possono mancare, o risultare sfumati, molti dei classici segni obiettivi, per cui un frettoloso esame clinico potrebbe sottostimarne l'importanza. Decisivi, in questi casi, i dati anamnestici personali o familiari, che possono aiutare il cardiologo nell'individuare patologie potenzialmente responsabili di una severa insufficienza aortica acuta (familiarità per morte improvvisa, aneurismi aortici o sindrome di Marfan, recente trauma, recente e rilevante episodio febbrile, ipertensione). Infatti, nei casi di rigurgito aortico severo insorto acutamente l'indicazione operatoria è netta; i farmaci vasodilatatori possono essere utili solo temporaneamente nel management preoperatorio del paziente^{1,2}.

Per quanto riguarda le forme croniche, è noto come per lungo tempo si possa mantenere un equilibrio tra l'eccesso di postcarico, la riserva di precarico e l'ipertrofia compensatoria. In questa fase, che dura anche molti anni, i sintomi sono generalmente assenti, ma non mancano casi in cui questi tardino a manifestarsi, anche in presenza di una disfunzione ventricolare sinistra. Come per la stenosi aortica, anche per l'insufficienza di grado severo è comunque documentato come il paziente asintomatico abbia una buona prognosi, a patto che sia seguito periodicamente (circa ogni 6 mesi con visita ed eco), con intervalli che vanno adattati al singolo caso e che saranno più lunghi in presenza di una normale funzione ventricolare e tanto più ravvicinati quanto maggiori gli indici di disfunzione ventricolare sinistra. Studi prospettici effettuati in pazienti asintomatici mostrano come l'incidenza annuale di comparsa di sintomi sia < 6%/anno, e di morte improvvisa intorno allo 0.2%/anno^{1,34,35}.

Anche per l'insufficienza aortica la scelta clinica deve basarsi sull'analisi di una fitta rete di dati che riguardano non solo il grado di rigurgito e la risposta del ventricolo sinistro, o lo stato dell'aorta ascendente, o le ripercussioni sulla valvola mitrale o sul circolo polmonare, ma anche la coesistenza di altre patologie quali l'ipertensione e la cardiopatia ischemica, altre situazioni cliniche extracardiache e più in generale tutti quegli aspetti bio-psico-sociali che variano da individuo a individuo. Che valga la pena sottolineare questi aspetti viene dimostrato dalla letteratura, perché troppo spesso, anche in centri di altissimo livello, le decisioni cliniche sono effettuate sulla base di pochi parametri tecnici che alla prova dei fatti non risultano sufficienti. Dalla Mayo Clinic arriva infatti il messaggio che, a parità di severità dell'insufficienza aortica, una semplicissima variabile come il sesso riveste un ruolo prognostico sugli esiti a distanza della sostituzione valvolare aortica³⁶: il sesso femminile risulta infatti correlato ad una peggiore prognosi postoperatoria. Quale la ragione? Un'ipotesi molto plausibile per quella specifica casistica è che sia stato utilizzato soltanto, o prevalentemente, il valore di 55 mm per il diametro telesistolico del ventricolo sinistro quale indicatore per inviare il paziente

alla chirurgia. Pochissime donne, in ragione della loro ridotta superficie corporea, avevano potuto raggiungere questo livello, e quindi erano state operate con un'eccessiva prevalenza di sintomi severi (classe funzionale NYHA III-IV), maggiore di quanto era avvenuto per gli uomini. A questo proposito, suonano come un avvertimento per tutti le parole di un esperto come Carabello³⁷ che, commentando questi dati, afferma onestamente di essersi reso conto solo allora che i lavori pubblicati sull'insufficienza aortica riguardavano, nella stragrande maggioranza, il sesso maschile.

Sinteticamente, costituiscono indicazioni certe all'intervento, in presenza di un'insufficienza aortica severa, le seguenti condizioni¹: 1) pazienti sintomatici (classe funzionale NYHA III o IV) con normale funzione sistolica (frazione di eiezione ≥ 0.50 a riposo); 2) pazienti debolmente sintomatici (classe funzionale NYHA II) con normale funzione sistolica ma con progressione della dilatazione ventricolare sinistra o con scarsa risposta al test da sforzo; 3) pazienti con angina almeno in classe CCS II; 4) pazienti con disfunzione ventricolare sinistra moderata (frazione di eiezione 0.25-0.50) indipendentemente dai sintomi; 5) pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia coronarica o sull'aorta.

Nei pazienti con grave disfunzione del ventricolo sinistro (frazione di eiezione ≤ 0.25 , diametro sistolico del ventricolo sinistro ≥ 60 mm) i benefici dell'intervento sono ovviamente minori, ma sempre migliori di quelli ottenibili con la sola terapia medica³⁶. Anche pazienti con marcate dilatazioni ventricolari (diametro telediastolico del ventricolo sinistro ≥ 80 mm) possono trarre netto beneficio dall'intervento³⁸.

Nei pazienti asintomatici l'indicazione è netta quando sia presente una disfunzione del ventricolo sinistro, ma anche quando, in presenza di una frazione di eiezione ≥ 0.50 , il diametro telediastolico e/o quello telesistolico del ventricolo sinistro superino, rispettivamente, 75 e 55 mm¹. Alcune dimensioni ventricolari sinistre indicizzate (ad esempio, 25 mm/m² per il diametro telesistolico o 60 ml/m² per il volume telesistolico del ventricolo sinistro) possono avere un certo valore predittivo, ma vanno sempre contestualizzate. Resta valido l'avvertimento, soprattutto nelle donne e comunque in tutti i pazienti con piccola superficie corporea, di non aspettare che si raggiungano certi valori di dilatazione del ventricolo sinistro, ma si utilizzino i sintomi come criterio necessario e sufficiente, prima che i sintomi stessi divengano talmente importanti da riflettere una disfunzione ventricolare sinistra che recupererà con più difficoltà dopo l'intervento¹. Le indicazioni chirurgiche finora presentate riguardano i casi di rigurgito severo; l'intervento è indicato anche quando l'entità del rigurgito sia minore, se coesiste una patologia dell'aorta ascendente che determini un calibro della radice aortica di almeno 50 mm³⁹.

Differentemente dalla stenosi, esiste nell'insufficienza aortica un certo spazio per la terapia medica con

vasodilatatori. L'unico studio randomizzato finora condotto per valutare l'effetto sull'outcome clinico di un trattamento mirato a ridurre il postcarico, ha mostrato la superiorità della nifedipina sulla digitale nel ritardare la necessità dell'intervento⁴⁰, ed ormai è comunemente raccomandata una terapia vasodilatante allo scopo di prevenire la progressione della dilatazione e della disfunzione ventricolare sinistra¹. Per quanto riguarda l'uso degli ACE-inibitori, sono indicati in presenza di disfunzione ventricolare sinistra, ma non vi sono ancora studi sufficienti a supportarne l'uso nel paziente asintomatico e con normale funzione ventricolare sinistra².

Conclusioni

L'intervento di sostituzione valvolare determina un miglioramento della qualità e della durata della vita nei pazienti sintomatici affetti sia da stenosi che da insufficienza aortica di grado severo. In questi casi, la chirurgia deve essere evitata solo se esistono gravi comorbilità che riducano chiaramente l'aspettativa di vita o determinino un aumento inaccettabile del rischio operatorio. Anche in presenza di una disfunzione ventricolare sinistra, sia nei casi di stenosi che di insufficienza aortica, non è mai troppo tardi per inviare un paziente dal chirurgo². Negli altri casi, in particolare nel paziente asintomatico, è necessaria un'attenta valutazione caso per caso e non possono essere assunte posizioni pregiudizialmente favorevoli all'una o all'altra opzione.

Infatti, se è vero che non esistono le malattie come entità a sé, ma i singoli malati, nei quali all'unicità ed all'irripetibilità di ogni individuo si accompagnano quadri morbosi con caratteristiche comuni a quelle di altri individui, tutto questo è vero anche per i pazienti affetti da valvulopatia aortica. La loro prognosi è determinata non solo dal tipo e dal grado di alterazione della funzione valvolare, ma anche da un delicato intreccio fra gli aspetti fisiopatologici specifici della valvulopatia, altre patologie cardiache ed extracardiache, nonché fattori psicologici e sociali che per ognuno entrano in gioco in maniera specifica a determinare lo stato di salute. Solo conoscendo il peso di tutte queste variabili sarà possibile effettuare la scelta più adeguata, appropriata, efficace ed efficiente, che incontri al massimo livello possibile le aspettative del paziente e nello stesso tempo risulti la più compatibile possibile con le risorse non infinite del Servizio Sanitario Nazionale.

Bibliografia

1. Bonow RO, Carabello BA, de Leon AC, et al. ACC/AHA 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 (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-84.

2. Otto CM. Timing of aortic valve surgery. *Heart* 2000; 84: 211-8.
3. Antonini Canterin F, Pavan D, Nicolosi GL. Malattie della valvola aortica. In: Nicolosi GL, ed. *Trattato di ecocardiografia clinica*. Padova: Piccin Nuova Libreria, 1999: 1089-158.
4. Carabello BA. Timing of valve replacement in aortic stenosis. Moving closer to perfection. *Circulation* 1997; 95: 2241-3.
5. Rahimtoola SH. Indications for surgery in aortic valve disease. In: Yussuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fullen EL, Gersh BJ, eds. *Evidence based cardiology*. London: BMJ Publishing, 1998: 811-32.
6. Braunwald E. Aortic valve replacement: an update at the turn of the millennium. *Eur Heart J* 2000; 21: 1032-3.
7. Kvidal P, Bergstrom R, Malm T, et al. Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J* 2000; 21: 1099-111.
8. Westaby S, Horton M, Jin XY, et al. Survival advantage of stentless bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 785-91.
9. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38 (Suppl 1): 61-7.
10. Carabello BA, Craford FA. Valvular heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 32-41.
11. Bouma BJ, van Den Brink RBA, van Der Meulen JHP, et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* 1999; 82: 143-8.
12. Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor K. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older. Survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation* 1997; 96: 3403-8.
13. Kohl P, Lahaye L, Gerard P, Limet R. Aortic valve replacement in the octogenarians: perioperative outcome and clinical follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 68-73.
14. Springs DC. Cardiac surgery in the elderly: a cardiologist's perspective. *Heart* 1999; 82: 123-4.
15. Thibault GE. Too old for what? *N Engl J Med* 1993; 328: 946-50.
16. Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1018-20.
17. 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.
18. 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.
19. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611-7.
20. Otto CM. Aortic stenosis - listen to the patient, look at the valve. *N Engl J Med* 2000; 343: 652-4.
21. Stefano PL, Oppizzi M, Alfieri O. Stenosi aortica severa asintomatica: intervento chirurgico sempre? Il parere del chirurgo. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 1224-30.
22. Mandorla S. Stenosi aortica severa asintomatica: intervento chirurgico sempre? Il parere del cardiologo. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 1231-5.
23. Rahimtoola SH. Should patients with asymptomatic mild or moderate aortic stenosis undergoing coronary artery bypass surgery also have valve replacement for their aortic stenosis? *Heart* 2001; 85: 337-41.
24. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, et al. Prognosis of congestive heart failure in patients aged ≥ 62 years with unoperated severe valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1993; 72: 846-8.

25. Brogan WC III, Gayburn PA, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1657-60.
26. Blitz LR, Gorman M, Herrmann HC. Results of aortic valve replacement for aortic stenosis with relatively low transvalvular pressure gradients. *Am J Cardiol* 1998; 81: 358-62.
27. 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.
28. Powell DE, Tunick PA, Rosenzweig BP, et al. Aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1337-41.
29. Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis with low systolic gradient. The good and bad news. *Circulation* 2000; 101: 1892-4.
30. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, 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.
31. Monin JL, Monchi M, Gest V, Duval-Moulin AM, Dubois-Ronde 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.
32. Zuppiroli A, Mori F, Castelli G, et al. Congestive heart failure associated with previously unrecognised severe aortic stenosis. The role of dobutamine echocardiography in clinical decision making. (abstr) *Eur Heart J* 2001; 22: 314A.
33. Collinson J, Henein M, Flather M, et al. Valve replacement for aortic stenosis in patients with poor left ventricular function. Comparison of early changes with stented and stentless valves. *Circulation* 1999; 100 (Suppl II): 1-5.
34. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, et al. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991; 84: 1625-35.
35. Borer JS, Hochreiter C, Herrold EM, Epstein SE. Prediction of indication for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. *Circulation* 1997; 97: 525-34.
36. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Surgery for aortic regurgitation in women. Contrasting indications and outcomes compared with men. *Circulation* 1996; 94: 2472-8.
37. Carabello BA. Aortic regurgitation in women. Does the measuring stick need a change? (editorial) *Circulation* 1996; 94: 2355-7.
38. Bonow RO, Nikas D, Elefteriades JA. Valve replacement for regurgitant lesions of the aortic or mitral valve in advanced left ventricular dysfunction. *Cardiol Clin* 1995; 13: 73-83.
39. Lindsay J Jr, Beall AC Jr, DeBakey ME. Diagnosis and treatment of diseases of the aorta. In: Schlant R, Alexander RW, eds. *Hurst's The Heart*. 9th edition. New York, NY: McGraw-Hill, 1998: 2461-82.
40. Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G, Nistri S, Dalla Volta S. Nifedipine in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular function. *N Engl J Med* 1994; 331: 689-94.