

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DOTTORATO DI RICERCA IN

MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

CURRICULUM IN : SCIENZE CARDIOVASCOLARI E GERONTOLOGICHE

XXXIII Ciclo

(Anni 2018-2021)

Coordinatore: Prof. Francesco Beguinot

Tesi di Dottorato

Titolo

“Studio del Myocardial Work in pazienti con stenosi aortica severa sottoposti ad impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI)”

TUTOR/RELATORE

CANDIDATO

Chiar.mo

Dott. Giuseppe Carotenuto

Prof. Giovanni Esposito

INDICE

Introduzione

1. Stenosi aortica (SA)	3
1.1 Epidemiologia, eziologia e fisiopatologia	3
1.2 Presentazione clinica, diagnosi e prognosi.....	6
1.3 Trattamento	10
1.4 Impianto trans-catetere di valvola aortica (TAVI).....	12
1.5 La TAVI nella pratica clinica.....	17
2. Il ruolo dell'ecocardiografia nella stenosi aortica	22
2.1 Morfologia della valvola e severità della stenosi.....	23
2.2 Valutazione della morfologia del Ventricolo sinistro.....	26
2.3 Valutazioni della funzione sistolica del ventricolo sinistro.....	27
2.4 Analisi del Myocardial Work.....	30
Scopo dello studio	32
Materiali e metodi	32
Risultati	36
Discussione	39
Conclusioni	44
Bibliografia	45
Figure e Tabelle	52

Introduzione

1 Stenosi aortica (SA)

1.1 Epidemiologia, eziologia e fisiopatologia

La stenosi aortica (SA) rappresenta la valvulopatia più comune in Europa e nel Nord America (2-7% della popolazione > 65 anni) (1). È definita come un restringimento dell'anulus valvolare aortico determinante un'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro con sviluppo di gradiente pressorio tra aorta e ventricolo. La causa più comune di questa patologia è la degenerazione calcifica della valvola aortica tricuspide in adulti di età avanzata (81,9%) (2). La seconda causa, sempre più rara nel mondo occidentale, è la forma reumatica (11,2%), mentre la stenosi aortica congenita risulta essere maggiormente rappresentata nella fascia di età più giovane (5,6%). In quest'ultimo gruppo la forma più rappresentata è la valvola aortica bicuspidale, una malformazione valvolare caratterizzata dalla presenza di due cuspidi valvolari invece delle fisiologiche tre cuspidi e che annovera il 5% di tutte le forme di SA. In tal caso spesso la valvola non è stenotica già alla nascita, ma lo diventa intorno alla quinta decade di vita richiedendo trattamento chirurgico.

La SA degenerativa rappresenta una patologia cronica a carattere progressivo (*Figura 1*), caratterizzata da una riduzione dell'area valvolare funzionale e dalla comparsa di un gradiente pressorio tra ventricolo sinistro ed aorta. La degenerazione fibrocalcifica delle cuspidi valvolari aortiche è un processo attivo che consiste in un ispessimento e irrigidimento dei lembi valvolari, su cui successivamente si deposita il calcio. La SA prima di divenire sintomatica, può impiegare anche alcuni decenni. L'evoluzione non è né lineare, né prevedibile e riconosce fattori predisponenti come età, dislipidemia, ipertensione e turbolenza del flusso sanguigno peri-valvolare, che creano condizioni favorevoli alla deposizione di aggregati di calcio nelle cuspidi aortiche, in particolare sul loro versante arterioso, più soggette a stress emodinamico. Il processo di degenerazione calcifica valvolare è la conseguenza di un disordine infiammatorio per molti aspetti sovrapponibile a quello determinante lo sviluppo di lesioni aterosclerotiche vasali [3].

Il punto chiave della fisiopatologia della SA è la creazione di un gradiente trans-aortico la cui entità aumenta con la severità della stenosi. Nelle fasi iniziali della malattia l'aumento della pressione ventricolare determina un'ipertrofia concentrica delle pareti del ventricolo sinistro, in risposta all'aumento del post-carico. Tale ipertrofia costituisce un meccanismo di compenso, come determinato dalla *legge di Laplace*:

$$P=2Td/r$$

(dove P = pressione interna, T = Tensione, d = spessore e r = raggio)

in questi casi, a parità di pressione, un ventricolo di raggio più piccolo o con uno spessore di parete maggiore subisce uno stress parietale minore.

Con il tempo, però, la risposta ventricolare assume un significato mal adattativo. L'ipertrofia determina un'aumentata rigidità delle pareti del ventricolo sinistro creando così un'opposizione alla distensione passiva durante la diastole. Ne deriva una disfunzione diastolica, per cui il ventricolo sinistro non riesce più ad accogliere il sangue proveniente dall'atrio sinistro mantenendo basse pressioni di riempimento. Si verifica quindi un aumento della pressione tele-diastolica che si traduce in un aumento del volume atriale sinistro e nello sviluppo di ipertensione polmonare, con possibile insorgenza di sintomi respiratori fino all'edema polmonare acuto. I meccanismi fisiopatologici responsabili del progressivo deterioramento della funzione ventricolare sinistra sono illustrati in *Figura 2*.

Anche la circolazione coronarica risente delle alterazioni emodinamiche e strutturali della SA e ciò accade per due motivi. Innanzitutto, la circolazione coronarica è alterata, in quanto, all'aumentare della massa cardiaca non corrisponde un aumento del circolo coronarico: pertanto il flusso a riposo è normale ma a spese della riserva coronarica che, quindi, risulta ridotta. In aggiunta occorre ricordare che la diastole è la fase del ciclo cardiaco durante cui avviene la perfusione coronarica, ma visto l'aumento della pressione tele-

diastolica associato alla rigidità delle pareti ventricolari, il gradiente di perfusione coronarico è ridotto. Tutto ciò si traduce in una propensione per l'ischemia inducibile e pone le basi per un successivo danno miocardico irreversibile. Nel tempo il muscolo cardiaco va incontro ad alterazioni di tipo ischemico con conseguente degenerazione fibrosa, riduzione della frazione d'eiezione (FE) e dilatazione del ventricolo sinistro (VS).

1.2 Presentazione clinica, prognosi e diagnosi

Il quadro clinico della SA è deducibile dalla sua fisiopatologia. Dopo un lungo periodo asintomatico, assicurato dai meccanismi adattativi del VS, quando l'ostruzione valvolare aortica diventa severa e i meccanismi di compenso falliscono, insorgono i sintomi caratteristici della SA racchiusi in una tipica triade: dispnea, angina e sincope.

La dispnea è dovuta alla disfunzione diastolica che risulta dalla ridotta velocità di rilasciamento e dalla ridotta compliance ventricolare secondaria all'ipertrofia concentrica. La dispnea è dapprima da sforzo, successivamente insorge anche a riposo fino a quadri di ortopnea, dispnea parossistica notturna ed edema polmonare acuto nelle forme più avanzate. La riduzione della riserva coronarica, dovuta alla disfunzione diastolica e all'insufficiente perfusione del miocardio ipertrofico, è responsabile dell'angina da sforzo. Il terzo sintomo

tipico è rappresentato dalla sincope da sforzo. Normalmente durante uno sforzo si ha vasodilatazione periferica e la pressione tende ad aumentare grazie all'aumento della gittata cardiaca. Nella SA, per ovvie ragioni, la gittata non può aumentare oltre un certo livello: per questo motivo durante lo sforzo la pressione cade bruscamente e si verifica un'insufficiente perfusione cerebrale con conseguente insorgenza di sincope da sforzo [4]. È altresì possibile che l'aumento eccessivo di pressione all'interno del ventricolo determini un riflesso vagale, definito riflesso di Bezold-Jarisch, che causa bradicardia e caduta della perfusione periferica. Altri sintomi possono essere vertigini, astenia, palpitazioni da ipercinesia di compenso e insorgenza di aritmie, tra cui la più frequente è la fibrillazione atriale. Nelle fasi avanzate della malattia può insorgere poi scompenso cardiaco congestizio, spesso intrattabile e rapidamente progressivo.

Per ciò che concerne la diagnosi, essa è un processo multi-step che riguarda spesso numerose figure mediche a partire dai medici ambulatoriali. Si parte dall'esame obiettivo che nella SA è molto caratteristico: si riscontra un itto protratto e sollevante con fremito sistolico sul focolaio aortico alla palpazione; il polso appare piccolo e tardo. L'auscultazione rivela i reperti più tipici: il I tono è normale, il II tono appare invece ridotto sul focolaio aortico e talvolta è presente lo sdoppiamento paradossale che consiste nell'udire la componente polmonare del II tono prima della componente aortica del II tono e ciò è legato alla protratta sistole atriale, spesso inoltre è presente un IV tono legato alla

contrazione atriale; patognomonicamente della SA è la presenza di un soffio olo-sistolico, rude, in crescendo-calando di intensità (per questo definito “soffio a diamante”) ben udibile sul focolaio di auscultazione aortico e irradiato alle carotidi, spesso di intensità 3-5/6 sulla scala Levine. L'elettrocardiogramma (ECG) è caratteristico ma non diagnostico e fornisce maggiori informazioni sul rimodellamento cardiaco: possiamo riscontrare ipertrofia ventricolare sinistra da sovraccarico sistolico documentata da onde T non positive sulle precordiali sinistre e in D1-AVL; l'ipertrofia è testimoniata anche da una deviazione sinistra dell'asse elettrico cardiaco; può esserci ingrandimento atriale sinistro che spesso coincide con l'insorgenza di dispnea da sforzo e che può essere la causa dell'insorgenza di fibrillazione atriale; infine nelle forme gravemente calcifiche è spesso presente un blocco atrioventricolare (BAV) di I grado.

La metodica *gold standard* per la diagnosi della SA è l'ecocardiografia trans-toracica che fornisce tutte le informazioni necessarie per valutare il grado di severità della stenosi e la presenza o meno delle indicazioni al trattamento. Il doppler continuo consente la valutazione del gradiente trans-aortico e, tenendo conto della velocità del sangue nel tratto di efflusso del VS e nel passaggio attraverso l'orifizio aortico, il calcolo dell'area valvolare aortica (area funzionale, AVA).

Questi due parametri, gradiente trans-aortico valvolare e area funzionale, rappresentano i principali informatori diagnostici e prognostici e i parametri

più importanti per valutare l'indicazione al trattamento della patologia. Infatti, in base ad essi, la SA è classificata come lieve, moderata e severa con quest'ultima che, se sintomatica, rappresenta un'indicazione assoluta alla sostituzione della valvola aortica (*aortic valve replacement, AVR*). L'ecocardiografia consente, inoltre, di valutare la sede della stenosi, la morfologia dei lembi valvolari, la loro ridotta apertura, il loro spessore e loro eventuale calcificazione (chiaramente visibile con iperecogenicità delle cuspidi calcifiche); può identificare una valvola aortica bicuspidale ed infine consente di studiare la cinesia ventricolare sinistra e il pattern morfo-funzionale delle quattro camere cardiache e del circolo polmonare [5].

Lo studio emodinamico con cateterismo cardiaco oggi non è più necessario per porre diagnosi di SA. Esso permette di misurare direttamente il gradiente trans-valvolare aortico attraverso l'ausilio di un catetere che misura la pressione a monte e a valle della valvola aortica e, con la formula di Gorlin, consente di studiare l'area aortica funzionale. Fornisce altresì informazioni sulla funzione del VS, la sua ipertrofia e su un eventuale malattia coronarica (*coronary artery disease, CAD*) concomitante, non rara nella SA degenerativa.

La valvulopatia, dal momento in cui diventa sintomatica, ha prognosi infausta a breve termine con grave compromissione della qualità della vita e sopravvivenza ridotta. Dopo l'insorgenza dei sintomi, la sopravvivenza media è del 50% a due anni e del 20% a cinque anni (6). In particolare, nei pazienti con dispnea la sopravvivenza a 5 anni è del 10% mentre all'insorgenza di un

fenomeno sincopale la sopravvivenza media è di circa 3 anni; è necessario quindi intervenire rapidamente.

La progressione della patologia è la conseguenza sia del peggioramento della funzione ventricolare sia dell'aggravamento della stenosi: si ritiene che l'area valvolare diminuisca circa di 0.1 cm/anno e che il gradiente trans-aortico aumenti di 5-10 mmHg/anno, ma c'è un'ampia variabilità interindividuale.

1.3 Trattamento

Con la comparsa della sintomatologia, in assenza di un adeguato trattamento, la SA determina scompenso cardiaco con un importante impatto sulla prognosi e un'aspettativa di vita inferiore ai 10 anni nella maggior parte dei pazienti [7].

La terapia farmacologica può avere un ruolo nel ridurre i fattori di rischio e nel controllare i sintomi correlati allo scompenso. Se il paziente è iperteso è opportuno correggere la pressione con ACE-inibitori o sartanici e non con vasodilatatori arteriolarici o beta bloccanti per evitare bruschi cali pressori. Spesso è opportuno trattare questi pazienti con statine per la frequente concomitanza di dislipidemia e CAD. In ogni caso non esiste un trattamento medico specifico e la terapia medica non è efficace nel contrastare la progressione della stenosi e pertanto non modifica la prognosi a lungo termine. Per questo motivo l'unico trattamento efficace della SA è la AVR con protesi che, secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (*European*

Society of Cardiology, ESC), è chiaramente indicata (classe di raccomandazione I, livello di evidenza B) in pazienti sintomatici con SA severa (definita da un gradiente medio trans-valvolare di 40 mmHg e/o da una velocità massima trans-valvolare 4 m/s e/o da un'area valvolare $<1 \text{ cm}^2$ e/o da un'area valvolare indicizzata per la superficie corporea $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). L'AVR è altresì indicata (classe di raccomandazione I, livello di evidenza C) in pazienti sintomatici con SA severa *low-flow, low-gradient* (stroke volume indicizzato $\leq 35 \text{ ml/m}^2$ gradiente medio trans-valvolare di 40 mmHg) con ridotta FE ($<50\%$). Inoltre, l'intervento andrebbe considerato in pazienti sintomatici con SA *low-flow, low-gradient* con normale FE (classe di raccomandazione IIA, livello di evidenza C) [8]. Diversi criteri aumentano la probabilità della presenza di una SA severa: criteri clinici (sintomi tipici senza altra spiegazione plausibile, pazienti anziani >70 anni), strumentali qualitativi (ipertrofia VS, riduzione della funzione longitudinale del VS) e strumentali quantitativi (gradiente medio di 30-40 mmHg, AVA 0.8 cm^2 , basso flusso rappresentato da uno *stroke volume index* (SVI) $< 35 \text{ ml/m}^2$, *calcium score* derivato dalla tomografia (TC) cardiaca multi-strato). Nell'effettuare l'intervento di AVR ci sono due scelte possibili: la sostituzione valvolare aortica cardiocirurgica (*Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR*) e l'impianto trans-catetere di valvola aortica (*transcatheter aortic valve implantation, TAVI*). Per lungo tempo la SAVR ha rappresentato l'unica opzione terapeutica per i pazienti con SA. Tuttavia, a causa dell'età avanzata

dei pazienti affetti da SA e viste le frequenti co-morbilità presenti (soprattutto insufficienza renale e respiratoria), un'ampia percentuale di pazienti (circa il 30%) era considerata non operabile o ad alto rischio chirurgico e per questo non passibile di trattamento [9].

1.4 L'impianto transcatetere di valvola aortica (TAVI)

Nel 2002 il cardiologo francese Alan Cribier dell'Università di Rouen, in Francia, ha descritto il primo caso di TAVI in un paziente di 57 anni con SA severa non candidabile ad intervento cardiocirurgico tradizionale di AVR a causa di instabilità emodinamica ed importanti co-morbilità [10]. Il primo impiego della TAVI nell'uomo ha segnato una svolta nel trattamento della SA severa sintomatica, permettendo così di intervenire anche sul cospicuo gruppo di pazienti non eleggibili all'intervento cardiocirurgico. La TAVI è una procedura di cardiologia interventistica che consiste nell'impianto di una protesi biologica, in anestesia locale, mediante un accesso percutaneo che nasce come alternativa all'intervento cardiocirurgico. In particolare, l'approccio transfemorale è quello più utilizzato, seguito da quello per via trans-succlavia. È una procedura poco invasiva rispetto all'intervento cardiocirurgico in quanto non contempla l'uso di anestesia totale e circolazione extracorporea (CEC), che rappresentano i principali limiti dell'intervenire sui pazienti con SA. Prima della TAVI sono necessarie

un'ecocardiografia transtoracica e soprattutto una TC toraco-addominale con mdc per valutare morfologia e tortuosità dei vasi e, quindi, decidere l'accesso da sfruttare e per valutare lo stato e il diametro della valvola aortica nativa, per stabilire la grandezza della protesi biologica da adoperare.

L'intervento viene eseguito all'interno di sale operatorie dedicate, le sale di emodinamica che dispongono di: tavolo di crimpaggio (dove si prepara la protesi valvolare per inserirla nel catetere), monitor anestesilogico, ventilatori artificiali, apparecchiature per fluoroscopia ed ecocardiogramma transesofageo e un ampio numero di figure professionali che vanno a costituire l'"*Heart Team*" (un cardiologo clinico e/o ecocardiografista, un cardiologo interventista, un cardiocirurgo e un cardioanestesista). Questo team multidisciplinare ha il compito di valutare attentamente le caratteristiche del paziente per identificare la migliore strategia terapeutica tra TAVI e SAVR in base ad una serie di criteri clinici e anatomici (raccomandazione di Classe I, Livello di Evidenza C) [11]. Questa gestione risulta fondamentale considerando il complesso quadro clinico che si riscontra, il più delle volte, nei pazienti candidati a TAVI e l'estensione della procedura ai pazienti a rischio intermedio ha reso molto importante la scelta dei candidati adatti.

Come detto nella maggior parte dei casi l'accesso è percutaneo per via transfemorale (TF), ma esistono vie alternative di accesso che vengono prese in considerazione in quei pazienti in cui l'anatomia dei vasi femorali renda problematico l'accesso. Ciò può verificarsi in presenza di vasculopatie

periferiche, severe calcificazioni, forte tortuosità delle arterie iliache e arterie femorali di piccolo diametro. In tali circostanze l'Heart Team deve valutare la possibilità di adoperare accessi alternativi che siano adeguati e sicuri per il paziente. Tra questi il più sfruttato è l'accesso trans-succlavia (TS), anche se tale accesso può dare problemi tecnici vista la parete sottile del vaso. Altre alternative sono gli accessi trans-aortico (Tao) e trans-apicale (TA) con quest'ultimo che prevede una piccola incisione attraverso il 4°-5° spazio intercostale sinistro sulla parete apicale del VS per posizionare la valvola. Questi approcci, di notevole interesse in passato, dato il più breve percorso anatomico rispetto agli approcci percutanei, sono stati poi ridimensionati visto l'alto tasso di complicanze (primo fra tutti il notevole rischio di sanguinamento), l'aumentato tasso di mortalità rispetto all'accesso TF e la difficoltà di adoperarlo nei pazienti con spazi intercostali sub-ottimali [12]. Per tali motivi si è ricercato un approccio che potesse rappresentare una valida e più sicura alternativa all'approccio TF. L'attenzione si è spostata quindi sull'accesso trans-carotideo (TC) che ha mostrato un simile tasso di mortalità e stroke a 30 giorni rispetto all'accesso TF . E' però un approccio che richiede un'attenta valutazione della funzionalità del circolo cerebrale e notevole esperienza da parte del cardiologo interventista [13]. In definitiva l'esperienza, l'efficacia e la sicurezza sono massimi per l'approccio TF che resta quindi l'accesso di prima scelta [14].

Una volta effettuato l'accesso endovascolare avviene il posizionamento della protesi valvolare a livello dell'anulus aortico. Attualmente esistono due tipologie di protesi valvolari aortiche: espandibili con palloncino (*balloon-expandable valve*) e autoespandibili (*self-expanding valve*). Le protesi *balloon-expandable*, montate su catetere a palloncino, vengono impiantate tramite tre passaggi: il palloncino viene gonfiato e lo stent su cui è montata la valvola si apre e aderisce alla parete della valvola stenotica dilatandola, il palloncino viene poi sgonfiato e la valvola protesica rimane ancorata in posizione nell'anulus aortico e infine il catetere viene ritirato. L'impianto di tali protesi richiede il *rapid-pacing* ovvero un breve periodo di rapida stimolazione cardiaca portando la FC a circa 180-200 bpm indotta attraverso un pacemaker temporaneamente posizionato nel ventricolo destro. L'accelerazione cardiaca così indotta determina un'immediata diminuzione della pressione sistolica e si assiste ad un calo della gittata cardiaca creando una sorta di cardioplegia: ciò consente un più facile e sicuro posizionamento della protesi valvolare [15]. Le valvole *self-expanding* sono invece costituite da una struttura auto-espandibile, con una configurazione a "cella di diamante", su cui è montata la valvola costituita da tre lembi in pericardio animale e un catetere di rilascio. Al termine della procedura, il paziente viene ricoverato in UTIC (*Unità di Terapia Intensiva Cardiologica*) dove è sottoposto ad uno stretto monitoraggio clinico (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura, diuresi), laboratoristico ed elettrocardiografico.

Quando viene raggiunta una completa stabilità emodinamica il paziente viene trasferito al reparto di Cardiologia dove continua ad essere monitorato per altri giorni e dal quale poi viene dimesso. Il programma di follow-up prevede visite di controllo cardiologiche con monitoraggio ECG ed ecocardiografico a 30 giorni dalla procedura, poi 6 mesi, 1 anno e poi a cadenza annuale. Le complicanze della procedura TAVI sono state standardizzate dal documento VARC2 (*Valve Academic Research Consortium*) e sono rappresentate da: complicanze vascolari relative al sito d'accesso (frequenti ematomi e sanguinamento), emorragie, IMA, stroke, dislocazione e malposizionamento della protesi, insufficienza renale acuta e complicanze aritmiche. Tra queste ultime l'aritmia di più frequente insorgenza dopo la TAVI è il blocco di branca sinistra (BBS) che ha un'incidenza del 7-18% per protesi espandibili con palloncino e del 30-65% per protesi auto-espandibili e può essere transitorio o persistente e la cui insorgenza è legata ad una compressione della branca sinistra del fascio di His durante la dilatazione ed impianto della protesi valvolare. Meno frequentemente si sviluppa un blocco atrio-ventricolare completo (BAV). Vista l'insorgenza di complicanze aritmiche non è infrequente, dopo la procedura TAVI, la necessità di impianto di pacemaker permanente per tali pazienti con un'incidenza dello 0-27% per protesi espandibili con palloncino e del 20-50% per protesi auto-espandibili [16]. La scelta tra la SAVR e la TAVI è condizionata da diversi criteri: innanzitutto clinici, basando la decisione sull'età del paziente, sulle sue

condizioni generali, su eventuali co-morbilità, terapie in atto, precedenti procedure cardiologiche. Il rischio procedurale e di complicanze a breve termine è stimato sulla base di alcuni scores mutuati dalle coorti di pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia cardiaca: STS-PROM Score, EuroSCORE II e logistic EuroSCORE I.

1.5 TAVI nella pratica clinica: efficacia e sicurezza

Negli anni l'esperienza clinica, accompagnata all'introduzione di protesi di nuova generazione, insieme alla riduzione delle complicanze cardiache, hanno favorito, a livello globale, una crescita esponenziale del numero di procedure TAVI, con la previsione che il numero aumenterà ulteriormente nel prossimo decennio. In Italia, nell'anno 2018, è stato registrato un aumento del 25% del numero di procedure rispetto all'anno 2017, per un totale di 6888 TAVI eseguite presso 103 laboratori di emodinamica (che rappresentano il 39% dei centri nazionali), corrispondenti a 114 procedure per milione di abitanti [17]. L'accumularsi di evidenze scientifiche ha comportato un progressivo cambiamento delle indicazioni alla procedura nell'ambito delle linee guida internazionali. Infatti, nel 2012 le linee guida ESC raccomandavano l'utilizzo della TAVI nei pazienti con SA severa sintomatica inoperabili e realmente suscettibili di un miglioramento della qualità di vita (Classe di Raccomandazione I, Livello di Evidenza B). Inoltre, la TAVI era prevista

anche per quei pazienti con SA severa sintomatica che, seppur idonei alla SAVR, presentavano un alto rischio chirurgico (STS-PROM score >8%) (Classe di Raccomandazione IIa, Livello di Evidenza B) [18].

Le linee guida del 2017 hanno in gran parte modificato le precedenti raccomandazioni. Esse prevedono che la TAVI sia il trattamento di prima scelta in pazienti con SA severa sintomatica non eleggibili a SAVR (Classe di Raccomandazione I, Livello di Evidenza B); inoltre la TAVI andrebbe presa in considerazione per quei pazienti che, pur essendo candidabili alla SAVR, presentano un aumentato rischio chirurgico (STS-PROM score/EuroSCORE II >4% o logistic EuroSCORE I >10%). In questi pazienti la scelta tra SAVR e TAVI dev'essere presa dall'*Heart Team* in base alle caratteristiche individuali dei pazienti, con la TAVI che va preferita nei pazienti più anziani idonei all'accesso transfemorale. (Classe di Raccomandazione I, Livello di Evidenza B). Attualmente la TAVI non ha indicazione nei pazienti asintomatici per i quali, ancora oggi, l'unico trattamento possibile è l'intervento chirurgico, indicato in caso di disfunzione ventricolare testimoniata da una FE <50% non dovuta ad altre cause e/o con test da sforzo positivi. (Classe di Raccomandazione I, Livello di Evidenza C [16].

Pochi anni dopo l'introduzione della TAVI, la comunità scientifica ha cominciato a chiedersi quale sia la reale valenza della procedura TAVI tra le opportunità terapeutiche disponibili per la SA. Sono iniziati quindi diversi studi clinici di confronto con la terapia standard (medica o chirurgica) che

hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della TAVI in pazienti appartenenti alle diverse classi di rischio operatorio. Come anticipato, quest'ultimo è valutato con l'ausilio di alcuni scores, elaborati e validati in coorti di pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia cardiaca, analizzando variabili cliniche pre-procedurali in grado di influenzare la sopravvivenza intra-operatoria a 30 giorni dall'intervento. Tra questi, il più utilizzato è l'STS-PROM score (*The Society Surgery- Predicted Risk of Mortality*) che tiene conto delle seguenti variabili: età, sesso, razza, peso, altezza, ematocrito, conta dei globuli bianchi, conta delle piastrine, creatininemia, dialisi, ipertensione, immunocompromissione, arteriopatia periferica, malattia cerebrovascolare, irradiazione mediastinica, cancro negli ultimi 5 anni, familiarità per coronaropatia, apnea notturna, epatopatia, sincope, diabete, endocardite, BPCO e terapia con O2 domiciliare, polmonite, uso di droghe e alcool, tabagismo, pregressi interventi cardiaci, pregressi infarti miocardici, scompenso cardiaco, classe funzionale NYHA, sintomatologia al ricovero, shock cardiogeno, quadro elettrocardiografico e ecocardiografico, eziologia della SA, assunzione di ACE-I o sartani, farmaci inotropi, steroidi, necessità di contropulsatore aortico e/o ECMO. In base al rischio stimato con l'STS-PROM score, i pazienti sono definiti a rischio basso (STS-PROM score ≤ 4), intermedio (STS-PROM score tra 4 e 8) ed alto (STS-PROM score >8).

Il primo studio effettuato sull'efficacia della TAVI è stato lo studio PARTNER (*Placement of AoRtic TraNscathetER valves*) condotto tra il 2007

ed il 2009: nello studio è stata impiegata la valvola Edwards SAPIEN di prima generazione. Il trial ha randomizzato 2 coorti di pazienti: 1) coorte A (n=694), che ha confrontato, in pazienti ad alto rischio operatorio, il trattamento con TAVI rispetto all'intervento cardiocirurgico tradizionale; 2) coorte B (n=358), che ha confrontato, in pazienti non operabili, il trattamento con TAVI rispetto alla terapia medica ottimale con l'opzione di valvuloplastica aortica. Questo studio ha dimostrato la superiorità della TAVI in termini di mortalità ad 1 anno nei pazienti che non potevano essere sottoposti alla chirurgia (coorte B, pazienti non operabili), e la non inferiorità rispetto all'intervento chirurgico (coorte A, pazienti ad alto rischio chirurgico). La mortalità a 1 anno è risultata del 30.7% nei pazienti TAVI rispetto al 50.7% dei pazienti non operabili ($p < 0.0001$), e del 24.2% nel gruppo sottoposto a TAVI rispetto al 26.8% nel gruppo sottoposto a SAVR ($p = 0.44$). L'endpoint composito di mortalità per tutte le cause e re-ospedalizzazione a 1 anno era del 42.5% per la TAVI rispetto al 71.6% per la SAVR. Tra i sopravvissuti a 1 anno, la percentuale di pazienti con classe funzionale NYHA III e IV era inferiore dopo TAVI; tuttavia, a 30 giorni la TAVI era associata a una maggiore incidenza di ictus e complicanze vascolari [19]. Nello studio osservazionale SAPIEN 3, 1,077 pazienti a rischio intermedio sono stati sottoposti a TAVI con la valvola Edwards SAPIEN 3. In questa popolazione è stata valutata la mortalità per tutte le cause e l'incidenza di ictus, re-intervento e rigurgito della valvola aortica a 1 anno dall'impianto. I risultati ad 1 anno in questa popolazione sono

stati confrontati con quelli per i pazienti a rischio intermedio trattati con SAVR nello studio PARTNER 2A: per l'endpoint composito primario di mortalità, ictus e rigurgito aortico moderato o grave, la TAVI si è dimostrata non inferiore e anzi superiore rispetto alla SAVR [20].

I risultati degli studi clinici randomizzati in pazienti a basso rischio hanno ulteriormente supportato la sicurezza e l'efficacia della procedura TAVI rispetto alla SAVR. Lo studio PARTNER 3 ha coinvolto 1,000 pazienti a basso rischio chirurgico successivamente randomizzati nei due bracci di trattamento rappresentati da TAVI (con protesi Edwards Sapien 3) e SAVR. Il tasso dell'endpoint primario, composito di morte, stroke e re-ospedalizzazione a 1 anno, era significativamente inferiore nel gruppo TAVI rispetto al gruppo SAVR (8.5% vs. 15.1%; $p=0.001$). La TAVI ha comportato un ricovero in ospedale più breve e a 30 giorni un tasso inferiore di ictus e fibrillazione atriale di nuova insorgenza (endpoint secondari) [21]. Lo studio "EVOLUT low-risk" ha invece confrontato le valvole auto-espandibili Medtronic con SAVR in 1,468 pazienti. L'endpoint primario è costituito da morte per tutte le cause e ictus disabilitante a 24 mesi. I risultati hanno mostrato un tasso di mortalità simile nei bracci TAVI e SAVR (4.5% a 24 mesi), soddisfacendo la definizione di non inferiorità statistica. L'incidenza di ictus disabilitante a 24 mesi era dell'1.1% e 2.5% con TAVI e SAVR rispettivamente. Tra gli endpoint secondari il tasso di FA era significativamente più elevato nel braccio SAVR (35.4% rispetto al 7.7%) mentre il tasso di impianto

permanente di PMK più alto nel braccio TAVI (17.4% rispetto al 6.1%) [22]. In *Figura 3* sono riportati i principali studi sull'efficacia della TAVI in ordine cronologico, in relazione al rischio chirurgico della popolazione analizzata.

Questi ultimi due studi rappresentano vere e proprie pietre miliari nella storia della SA e del suo trattamento, ponendo le basi per un possibile futuro trattamento di prima scelta con TAVI anche nei pazienti a basso rischio. È probabile che, in un futuro non troppo lontano, le evidenze in aumento nei pazienti a basso rischio porteranno ad un processo decisionale dicotomico tra TAVI e SAVR basato sull'anatomia valvolare e vascolare del paziente unitamente alle sue preferenze, indipendentemente dal rischio chirurgico, che, invece, rappresenta oggi il principale fattore che influenza la decisione tra queste due alternative terapeutiche.

2. Ruolo dell'ecocardiografia nella stenosi aortica

L'ecocardiografia è la metodica chiave per la diagnosi e valutazione della SA. L'ecocardiografia Doppler permette il calcolo del gradiente pressorio tra il VS e l'aorta utilizzando *l'equazione di Bernoulli* modificata:

$$P1 - P2 = 4(V2^2 - V1^2),$$

P1 – pressione prossimale alla stenosi; *P2* – pressione distale;

V1 – velocità prossimale alla stenosi; *V2* – velocità distale,

poiché $V2 \gg V1$, allora

$$\Delta P = 4(V2)^2$$

L'ecocardiogramma transtoracico è raccomandato nei pazienti con SA (classe di raccomandazione I, livello di evidenza: B) nelle seguenti situazioni (ref):

- Diagnosi e valutazione di severità della SA;
- Valutazione di funzione, dimensioni e spessore delle pareti del VS;
- Rivalutazione nel caso di cambiamento dei segni e sintomi

I pazienti *asintomatici* vanno rivalutati nel tempo con diversa frequenza a seconda della severità della stenosi:

- SA severa – annualmente
- SA moderata – ogni 1-2 anni
- SA lieve – ogni 3-5 anni

2.1 Morfologia della valvola e severità della stenosi

La valutazione ecocardiografica della valvola aortica consente non solo di porre diagnosi, ma anche di classificare la gravità della SA e valutarne l'indicazione ad un possibile trattamento di AVR. Una precisa stima della severità della SA è cruciale ai fini di un'adeguata valutazione prognostica e un

corretto management terapeutico. I parametri considerati sono: l'area valvolare aortica (*aortic valve area, AVA*), il gradiente medio trans-valvolare (*mean pressure gradient, MPG*) e la velocità massima all'interno dell'orifizio aortico (*peak velocity*); tali parametri possono essere ricavati con la metodica Doppler continuo. Per classificare l'entità della SA si fa riferimento alle raccomandazioni dell'Associazione Europea di Imaging Cardiovascolare (*European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI*) e della Società Americana di Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography, ASE*) [23]. Viene definita sclerosi aortica una condizione nella quale il peak velocity misura <2.5 m/sec, ma MPG e AVA risultano normali. Si considera lieve una SA con peak velocity di 2.5-3 m/sec con MPG <20 mmHg e AVA >1.5 cm². Viene classificata come moderata una SA con peak velocity tra 3-4 m/sec, MPG di 20-40 mmHg e AVA di 1-1.5 cm². Infine, è severa una SA con peak velocity >4 m/sec, MPG >40 mmHg con AVA <1 cm². Per classificare la SA si può utilizzare anche l'area valvolare aortica indicizzata (*AVAI*) cioè rapportata al BSA del paziente: è lieve una SA con AVAI pari a 1.5-1 cm²/m², moderata se AVAI di 1-0.6 cm²/m² e severa se AVAI pari a <0.6 cm²/m². Bisogna però specificare che le velocità Doppler ed i gradienti pressori sono flusso-dipendenti: per una determinata area di orifizio, la velocità ed il gradiente aumentano con l'aumento del flusso trans-valvolare. Nei casi in cui i flussi sono molto bassi o molto alti, è utile il calcolo dell'area valvolare per determinare l'effettiva severità della stenosi. L'AVA è calcolata basandosi sul

concetto dell'*equazione di continuità* secondo il quale tutto il volume di gettata sistolica che passa nel tratto di efflusso passa anche attraverso la valvola stenotica e perciò il volume di gettata sistolica è uguale in tutti e due i siti, pertanto:

$$SV_{aorta} = SV_{lvot},$$

da cui,

$$AVA = (CSA_{lvot} \times VTI_{lvot}) / VTI_{aorta}$$

dove CSA_{lvot} è l'area circolare di tratto di efflusso (pari a $\pi (D/2)^2$ dove D è il diametro del tratto di efflusso), VTI_{lvot} è l'intergale tempo-velocità dell'onda sistolica del Doppler Pulsato sul tratto di efflusso, VTI_{aorta} è l'intergale tempo-velocità dell'onda sistolica del Doppler continuo sulla valvola aortica).

Da segnalare che il tratto di efflusso diventa progressivamente più ellittico in molti pazienti risultando in una sottostima dell'area del LVOT e di conseguenza anche dell'area valvolare aortica.

In particolare nei pazienti con SA con $AVA < 1 \text{ cm}^2$, attraverso la misura di MPG e SVI si ottengono quattro distinte forme di SA classificate in: *high flow/high gradient* (MPG $> 40 \text{ mmHg}$, SVI, stroke volume indicizzato per la superficie corporea $> 35 \text{ ml/m}^2$), *low flow/high gradient* (MPG $> 40 \text{ mmHg}$, SVI $< 35 \text{ ml/m}^2$), *high flow/low gradient* (MPG $< 40 \text{ mmHg}$, SVI $> 35 \text{ ml/m}^2$) e

infine *low flow/low gradient* (MPG <40 mmHg, SVi <35 ml/m² [36]. La stenosi aortica di tipo *low flow-low gradient* presenta un basso SVi a causa di una disfunzione ventricolare sinistra con ridotta frazione di eiezione (< 50%), mentre la forma “*paradoxical*” *low flow- low gradient*, si presenta con una frazione di eiezione conservata e la condizione di basso flusso è attribuibile prevalentemente a una disfunzione diastolica.

2.2 Valutazione della morfologia del Ventricolo sinistro

Le alterazioni morfo-funzionali del VS devono essere sempre accuratamente indagate mediante esame ecocardiografico, poiché pur non essendo espressione diretta della sola SA, il loro ruolo nella prognosi del paziente è ormai comprovato. Infatti, la SA nella sua forma classica si sviluppa con un meccanismo lento e progressivo, che induce il VS ad andare incontro a rimodellamento parietale con conseguente ipertrofia miocardica concentrica. In questo modo, la funzione sistolica ventricolare è mantenuta anche per anni, mentre si assiste a un più precoce declino della funzione diastolica, causato dalla fibrosi miocardica, dall'accorciamento della diastole e dall'aumento stesso della massa ventricolare. La disfunzione diastolica può regredire dopo sostituzione della valvola aortica attraverso la rimozione del sovraccarico pressorio; tuttavia, se il processo si è mantenuto per molti anni e ha portato a

notevole fibrosi interstiziale, la disfunzione non solo sarà irreversibile, ma si assocerà a ridotta sopravvivenza anche dopo l'intervento riparativo.

Tra i parametri morfologici del VS ricavabili con l'ecocardiografia 2D troviamo la massa ventricolare e lo spessore parietale relativo (RWT). In caso di massa miocardica normale, la presenza di $RWT \geq 0.42$ è indicativa di rimodellamento concentrico, mentre in presenza di massa miocardica aumentata parleremo di ipertrofia ventricolare concentrica (se $RWT \geq 0.42$) o di ipertrofia ventricolare eccentrica (se $RWT < 0.42$). Il valore prognostico dell'ipertrofia ventricolare sinistra e, in particolare, dell'aumento inappropriato della massa miocardica è stata bene dimostrata [25].

2.3 Valutazione della funzione sistolica del Ventricolo sinistro

Il parametro più importante e più comunemente utilizzato nella pratica clinica per valutare la funzione sistolica del VS è la frazione di eiezione (FE), che rappresenta la percentuale di volume tele-diastolico (*VTD*, volume di sangue presente nel VS al termine della diastole) espulsa durante la sistole e viene calcolata con la formula:

$$FE = \frac{VTD - VTS}{VTD} \times 100$$

In base alle raccomandazioni *ESC* il valore normale della FE è 55%. Viene invece definita ridotta una FE <55% con una suddivisione in lievemente

ridotta (tra il 54% e il 45%), moderatamente ridotta (tra il 44% e il 30%) e severamente ridotta (<30%). La stima della sola frazione di eiezione spesso non è sufficiente, perché non è sensibile nel definire il grado di disfunzione sistolica in pazienti con SA severa ed ipertrofia parietale. La riduzione della frazione di eiezione è infatti un segno tardivo nel decorso della patologia, spesso conseguenza di insulti ischemici, processi fibrotici e coronaropatia [26].

Negli ultimi anni grande attenzione è stata posta ad un altro parametro utilizzato per studiare la funzione sistolica del VS: l'accorciamento globale longitudinale (global longitudinal strain, GLS) tele-sistolico del miocardio ventricolare sinistro, definito globale perché rappresenta la media dello strain di tutti i 16 segmenti cardiaci ed esprime la deformazione complessiva del VS in direzione longitudinale. La sua misurazione viene eseguita con metodica ecocardiografica speckle-tracking (STE) e viene definito alterato un GLS che presenti un valore <20%. Lo studio della funzione longitudinale si basa sul concetto che lo strato sub-endocardico del VS (costituito da fibre con decorso longitudinale obliquo, responsabili del movimento sistolico di accorciamento lungo l'asse base-apice del miocardio ventricolare) viene alterato precocemente in numerose cardiopatie di varia eziologia (ischemica, ipertensiva, valvolare). La riduzione della funzione longitudinale, quindi, è un marcatore di danno o di compromissione miocardica in fase iniziale, più precoce e più sensibile rispetto ad una riduzione della FE. In particolare, in

numerosi setting clinici, la valutazione del GLS ha dimostrato un ruolo incrementale nella diagnosi precoce di disfunzione sistolica subclinica, soprattutto quando la FE si mantiene ancora nei range di normalità [27]. Inoltre, il GLS ha mostrato un rapido recupero dopo intervento di sostituzione valvolare aortica con valori significativamente più alti a tre mesi dall'intervento [28]. Ciò indica un precoce "reverse remodeling" del ventricolo sinistro che tuttavia non può essere spiegato da un contestuale aumento della FE, che tende invece a rimanere stabile durante i primi mesi di follow up. Il reverse remodeling dopo intervento di sostituzione valvolare aortica rappresenta un processo complesso che va ad interrompere la catena di eventi fisiopatologici alla base di fenomeni quali l'ipertrofia dei cardiomiociti e la fibrosi interstiziale diffusa e focale [29-30]. Parametri ecocardiografici in grado di definire il reverse remodeling dopo sostituzione valvolare non sono stati standardizzati e il loro valore nella stratificazione prognostico non è stato definito [31]. L'aumento del valore di GLS sembrerebbe dipendere da un recupero da parte delle fibre longitudinali subendocardiche che risultano molto suscettibili alla riduzione di flusso coronarico imposta dalla stenosi aortica [32]. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che il GLS, così come la FE, hanno un'importante dipendenza dal carico emodinamico [33-34] e possono pertanto essere influenzati dalla severità della SA [35]. Nuove metodiche che studiano la meccanica ed il lavoro cardiaco sono pertanto necessarie per una valutazione più corretta della funzione miocardica nella SA.

2.4 Analisi del Myocardial work

Il “*Myocardial work*” (MW) è recentemente emerso come nuova metodica che esplora la performance miocardica del VS, in maniera indipendente dal carico emodinamico. Tale indice integra, infatti, le informazioni relative all’accorciamento sistolico delle fibre miocardiche con la stima non invasiva della pressione all’interno del VS durante l’intero ciclo cardiaco. Come già dimostrato da Suga et al in studi sperimentali, l’area della curva pressione-volume del VS, riflette il lavoro del cuore [36]. Tali curve pressione-volume, tuttavia, si basavano sulla misurazione invasiva della pressione del VS, procedura che non è esente da rischi per il paziente e ciò ne ha limitato l’utilizzo nella pratica clinica. Più recentemente Russel et al. hanno dimostrato la validità della misurazione non invasiva del MW, ottenuta attraverso la combinazione dei dati sullo strain longitudinale e la stima non invasiva della pressione VS [37-38] Figura 4. L’area della curva ottenuta basandosi sulla pressione del VS e l’accorciamento delle fibre miocardiche derivato dallo studio di deformazione, rappresenta il Myocardial Work. Nello studio di valutazione della metodica, la pressione sistolica sistemica veniva misurata in maniera non invasiva e la curva ottenuta veniva normalizzata per il profilo di una curva di riferimento, in accordo con la durata della sistole isovolumetrica e la fase di eiezione, misurate grazie ai tempi di apertura e chiusura delle valvole. Si possono, quindi, calcolare i seguenti parametri:

- Global Myocardial Work Index (GWI): valore globale che si ottiene come media dei valori relativi ad ogni segmento miocardico, graficamente rappresentato dall'area della curva pressione-strain del VS. Viene misurato durante l'intera durata della sistole meccanica, incluso il rilasciamento isovolumetrico. Si tratta dunque di un parametro che esprime la performance miocardica.
- Constructive Myocardial Work (CW): esprime il lavoro effettuato dal VS che contribuisce alla contrazione sistolica e corrisponde alla fase di accorciamento dei miociti. Viene misurato includendo il rilasciamento isovolumetrico.
- Wasted Myocardial Work (WW): esprime il lavoro effettuato dal VS che non contribuisce alla contrazione sistolica. Corrisponde al lavoro negativo rappresentato dal rilasciamento dei miociti durante la fase eiettiva e dal loro accorciamento durante la fase di rilasciamento isovolumetrico.
- Myocardial Work Efficiency (MWE): calcolata come derivato dei due precedenti indici ($CW / (CW + WW) \%$).

Sudi sperimentali hanno mostrato una forte correlazione tra l'area delle curve pressione-strain del VS con il metabolismo cardiaco, valutato con la PET al 18-fluorodesossiglucosio [37]. Alla luce di questi risultati, lo studio del MW è stato applicato in diverse condizioni patologiche,

inclusa la dissincronia VS [39-40], l'ischemia miocardica [41], la cardiomiopatia ipertrofica [42], ipertensiva e dilatativa [43]. Ad oggi, il ruolo del MW nell'identificare la disfunzione cardiaca in pazienti con SA severa e nel predire il rimodellamento inverso e l'outcome clinico dopo sostituzione valvolare non è stato ancora indagato.

Scopo dello studio

Obiettivo dello studio è stato valutare il ruolo del Myocardial Work come marker ecocardiografico precoce di reverse remodeling del VS ad un mese dalla TAVI ed il suo eventuale valore prognostico.

Materiali e metodi

1. Popolazione di studio

Lo studio è basato sui dati raccolti nell'ambito del registro EffectTAVI, uno studio osservazionale, approvato dal Comitato Etico dell'Università Federico II di Napoli (231/18) che include tutti i pazienti sottoposti a TAVI presso il Laboratorio di Emodinamica e Cardiologia interventistica del nostro ospedale. La raccolta dei dati è stata retrospettiva per i pazienti trattati tra il 2018 ed il 2020. Le informazioni relative alle caratteristiche cliniche e procedurali e all'occorrenza di eventi clinici nel follow-up sono state registrate in forma anonima su un database dedicato (<https://www.redcap.unina.it/redcap/>),

costituito da schede standardizzate di casi clinici. In particolare, nelle schede di raccolta dati sono state inserite le seguenti informazioni: dati anagrafici, sintomi, comorbidità, esami di laboratorio pre e post- procedurali, caratteristiche elettrocardiografiche pre e post- procedurali, parametri ecocardiografici pre e post- procedurali ed eventuali eventi avversi (morte, infarto, stroke, sanguinamento, reospedalizzazione). Il follow-up è stato eseguito mediante visite ambulatoriali o interviste telefoniche a 30 giorni, 6 mesi, 1 anno e successivamente con cadenza annuale dalla dimissione. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto prima dell'inclusione nel registro.

2. Criteri di inclusione e criteri di esclusione dello studio

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con SA severa sintomatica, definita secondo le attuali linee guida, sottoposti a TAVI tra il 2018 e il 2020 per i quali era disponibile una valutazione ecocardiografica completa prima della procedura, tale da consentire la rilevazione di tutti i parametri clinici ed ecocardiografici necessari per la valutazione del GLS e del MW. Sono stati invece esclusi dallo studio i pazienti per i quali non fosse disponibile un'adeguata raccolta dei dati ecocardiografici, pazienti con finestra acustica inadeguata, fibrillazione atriale permanente, precedenti interventi chirurgici su valvole, stenosi mitralica severa.

3. Ecocardiogramma transtoracico a riposo

Gli esami ecocardiografici sono stati effettuati mediante VIVID E9, E95 ed iQ (GE Healthcare). Le immagini bidimensionali ed i dati Doppler sono stati acquisiti a riposo e sono stati stoccati per permetterne l'analisi off-line tramite software EchoPac (Versione 203, GE Healthcare, Little Chalfont, UK). Per ogni loop sono stati acquisiti almeno 3 cicli cardiaci. Le proiezioni apicali in 2, 3 e 4 camere sono state acquisite con un elevato frame rate per l'analisi Speckle Tracking (>60 Hz).

Gli spessori ed i diametri del VS sono stati misurati in monodimensionale e bidimensionale, e il calcolo della massa che ne deriva è stato indicizzato per la superficie corporea. I volumi e la frazione di eiezione del VS sono stati misurati mediante Simpson Biplano [44-45]. Il volume atriale è stato misurato in tele-sistole ed in Biplano; il valore ottenuto è stato indicizzato per la superficie corporea. Il GM è stato valutato mediante misura del VTI del segnale Doppler CW [46]. L'AVA è stata ottenuta mediante equazione di continuità e indicizzata per la superficie corporea [47].

Per quanto riguarda la funzione diastolica, sono state misurate le velocità delle onde E ed A ed è stato calcolato il loro rapporto. Inoltre, sono state misurate le velocità tissutali a livello del setto e della parete laterale (e') ed è stato calcolato il rapporto E/e' medio; i dati del Doppler tissutale (TDI) sono stati ottenuti con volume campione posizionato a livello dell'anulus mitralico

settale e laterale. La pressione arteriosa sistolica polmonare (PAPs) è stata valutata attraverso la misura del gradiente di picco trans-tricuspidalico.

4. Analisi dello Strain Longitudinale Globale e del Myocardial Work

La quantificazione dello strain longitudinale globale (GLS) è stata effettuata off-line mediante software EchoPac (GE Healthcare, Little Chalfont, UK). Dopo aver selezionato un appropriato ciclo cardiaco per ogni proiezione, è stato impostato un punto di riferimento all'inizio del QRS. È stata dunque selezionata una "region of interest, ROI" tracciando il bordo endocardico in tele-sistole, escludendo il pericardio. La qualità delle immagini dei pazienti arruolati era ottimale e nessun segmento del VS è stato escluso dall'analisi. Il valore di GLS del VS ottenuto corrisponde al valore medio dei picchi delle curve relative ad ogni segmento.

Il Myocardial Work è stato misurato attraverso la combinazione dei dati relativi allo strain del VS e alla stima non invasiva della curva di pressione ventricolare. Assumendo che il picco di pressione sistolica del VS corrisponda alla pressione arteriosa sistolica misurata in maniera non invasiva [37-38], sono stati registrati i valori pressori, ottenuti utilizzando uno sfigmomanometro da braccio, prima dell'inizio dello studio ecocardiografico; a questa misurazione veniva aggiunto il GM trans-aortico stimato nella medesima fase del test. Il MW è stato misurato a partire dalla chiusura della valvola mitrale fino alla sua apertura, includendo dunque tutta la sistole

meccanica ed il rilasciamento isovolumetrico. Constructive Work (CW) e Wasted Work (WW) sono stati calcolati per ogni segmento del VS.

5. Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata mediante Software SPSS. Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard. Le variabili categoriche sono state espresse come valore assoluto e percentuale. L'analisi di differenza tra gruppi è stata effettuata mediante test T di Student o Test di Mann Whytney per le variabili continue e mediante il test del χ^2 per le variabili categoriche. L'analisi di sopravvivenza è stata effettuata mediante le curve di Kaplan Meier per la sopravvivenza cumulativa, con il log-rank test come espressione della significatività statistica. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Dei 197 pazienti che sono stati sottoposti a TAVI nel periodo in esame, 70 pazienti (età media 80.1 ± 5.5 anni; 28% uomini) rispettavano i criteri di inclusione e hanno preso parte allo studio. Tutti i pazienti presentavano stenosi aortica severa e indicazione ad intervento di TAVI secondo le attuali linee guida. Le caratteristiche cliniche di base della popolazione in studio sono riassunte nella *Tabella 1*. La maggioranza dei pazienti (90%) erano affetti da ipertensione arteriosa sistemica e dislipidemia (71%); diabete mellito è stato

riscontrato in 17 soggetti (24%), mentre in 24 pazienti (34% dei casi) è stata riportata storia di cardiopatia ischemica cronica.

In *Tabella 2* sono riportate le caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti prima e post-TAVI. La maggioranza dei pazienti presentava le caratteristiche ecocardiografiche tipiche della stenosi aortica severa isolata, costituite da un aumento della massa VS e dello spessore relativo di parete, preservata funzione sistolica, atrio sinistro dilatato ed elevate pressioni di riempimento del VS. Ad un mese dalla procedura, un iniziale reverse remodeling del VS e dell'atrio sinistro è stato osservato, dimostrato dalla riduzione significativa dello spessore relativo di parete ($p=0.006$), del volume atriale sinistro ($p=0.040$) ed un incremento del picco di strain atriale longitudinale ($p < 0.001$), senza tuttavia modifiche significative degli indici di funzione diastolica. Anche la funzione ventricolare destra appariva immodificata al primo mese di follow-up, con una importante riduzione della velocità di rigurgito della valvola tricuspide ($p=0.031$) e della pressione arteriosa sistolica polmonare stimata ($p=0.012$). Nonostante la FE non si fosse modificata in maniera significativa ($p=0.137$), un significativo miglioramento del GLS del VS è stato riscontrato post-TAVI ($-17.94 \pm 4.24\%$ vs $-19.35 \pm 4.31\%$, rispettivamente, $p=0.002$). L'analisi del lavoro miocardico ha mostrato una significativa riduzione dopo TAVI del GWI (2430 ± 586 mmHg% Vs 1908 ± 472 mmHg%, rispettivamente, $p < 0.001$), del CW (28286 ± 26 mmHg% Vs 2206 ± 482 mmHg%, rispettivamente, $p < 0.001$) e del WW (238 ± 207 mmHg% Vs

171 ± 118 mmHg%, rispettivamente, p = 0.006). Tali modifiche degli indici di lavoro cardiaco si traducevano, nell'intera popolazione, in un trend di miglioramento dell'efficienza miocardica ad un mese dopo la sostituzione valvolare (MWE: 90.53 ± 6.05 % Vs 91.45 ± 5.05 %, rispettivamente, p=0.204), sebbene non statisticamente significativo. Al controllo clinico ed ecocardiografico eseguito 30 giorni dopo la procedura di sostituzione valvolare, 30 pazienti (42.8%) presentavano dissincronia ventricolare (definita da una durata del QRS > 120 ms all'ECG di superficie) dovuta a comparsa di blocco di branca sinistra (54%) o a ritmo da PMK (46%). Quando la popolazione oggetto del nostro studio veniva divisa in due gruppi, in base alla presenza o meno di dissincronia ventricolare, l'analisi del MW mostrava una riduzione significativa del GWI e CW post-TAVI in entrambe le popolazioni (p<0.001). Il WW risultava ridotto in modo statisticamente significativo solo nel gruppo che non aveva sviluppato dissincronia (244 ± 241 vs 141 ± 110 mmHg%, rispettivamente pre- e post-TAVI, p=0.002), mentre nel gruppo di pazienti con dissincronia una minima, non rilevante riduzione del lavoro cardiaco perso era osservata (228 ± 425 vs 217 ± 118 mmHg%, rispettivamente pre- e post-TAVI, p=0.763). Quindi, i pazienti con dissincronia, mostravano un WW significativamente più elevato 1 mese dopo la procedura rispetto a quelli che mantenevano un QRS stretto all'ECG di superficie (p=0.017). Come conseguenza di una significativa riduzione del lavoro, risulta che il MWE aumentava significativamente nei pazienti che ad

un mese dalla TAVI conservavano una contrazione miocardica sincrona (90 ± 7 vs $93 \pm 5\%$, rispettivamente pre- e post-TAVI, $p=0.002$), rispetto a coloro che sviluppavano dissincronia ventricolare, in cui una riduzione del MWE, sebbene non significativa, è stata riscontrata (91 ± 4 vs $89 \pm 5\%$, rispettivamente pre- e post-TAVI, $p=0.164$) (*Figura 5*).

A 12 mesi di follow up si sono verificati 11 eventi (di cui 5 morti per tutte le cause, 5 reospedalizzazioni, 1 endocardite batterica). L'analisi della curva ROC ha dimostrato che il MWE era associato in modo significativo all'endpoint composito di morte per tutte le cause e reospedalizzazione (*area under the curve*) (*Figura 6*). Il tasso cumulativo di eventi è risultato essere superiore nei pazienti che dopo TAVI presentavano una minore efficienza miocardica ($MWE \leq 92\%$) rispetto a quelli con valori di efficienza più alti ($MWE > 92\%$) (22.2% vs 3.1% a 12 mesi di follow-up, long rank $p= 0.016$) (*Figura 7*).

Discussione

Nei pazienti con stenosi aortica severa sottoposti a TAVI, il presente studio dimostra che: i) il Myocardial Work è un parametro sensibile e precoce di reverse remodeling del VS, con significativa riduzione già ad un mese dall'intervento di impianto percutaneo di valvola aortica; ii) in tutti i pazienti, al follow-up, si osserva una riduzione del GWI, del CW e del WW,

espressione del minore livello energetico a cui il muscolo cardiaco deve lavorare in seguito alla rimozione dell'ostacolo all'efflusso; iii) nei soggetti che sviluppano dissincronia ventricolare dopo l'intervento di TAVI, la riduzione dei livelli di lavoro costruttivo si accompagna ad una mancata riduzione del lavoro perso, che, invece, è presente nei soggetti con QRS stretto; iv) in assenza di dissincronia, già un mese dopo la sostituzione valvolare aortica, si osserva un significativo aumento dell'efficienza miocardica, che, al contrario, tende a ridursi nei soggetti con dissincronia ventricolare; v) valori di $MWE \leq 92\%$ post TAVI sono associati ad un aumentato tasso di eventi clinici ad un anno dall'intervento.

Nella stenosi aortica, il cronico aumento dell'afterload è responsabile, in una prima fase, di una risposta adattativa da parte del VS allo scopo di ridurre lo stress di parete, mantenendo una portata cardiaca adeguata. Si osservano, quindi, fenomeni quali ipertrofia dei cardiomiociti e deposizione di matrice extracellulare che in ambito macroscopico sono rappresentati dallo sviluppo di ipertrofia del ventricolo sinistro [48-49]. È stato dimostrato che, quando il timing di sostituzione valvolare è corretto, la repentina riduzione del postcarico interrompe i processi alla base dello sviluppo di ipertrofia miocardica e di deposizione della matrice extracellulare e il recupero della funzione del VS dovrebbe essere atteso [50]. Tradizionalmente, la valutazione della FE del VS è stata considerata il parametro più rappresentativo della funzione sistolica del VS. Tuttavia, questo parametro può essere limitativo

quando i pazienti sottoposti a TAVI hanno una FE conservata alla valutazione di base, prima dell'intervento. Nel nostro studio, non abbiamo osservato modifiche della FE ad un mese dalla sostituzione valvolare, in accordo con evidenze precedenti, sebbene una riduzione dello spessore parietale sia stata rilevata, suggerendo che una parte del miocardio vulnerabile può essere recuperata. Diversi studi hanno suggerito che il GLS possa rappresentare un parametro ecocardiografico più sensibile della FE per identificare sottili cambiamenti della funzione VS dopo la TAVI. Suzuki-Eguchi et al. riportano un miglioramento della performance del ventricolo sinistro, valutata tramite GLS, già nella prima settimana post-procedura, con significativa correlazione tra il valore pre-procedurale di GLS ed il verificarsi di eventi clinici [51]. Il GLS si è mostrato quindi, un marker prognostico superiore rispetto alla FE [52]. Tuttavia, una delle principali limitazioni dello strain è rappresentata dalla dipendenza dal carico. In un esperimento condotto su modello animale, in condizioni di elevato post-carico, è stata riportata una sostanziale riduzione dello strain, mentre il valore di MW restava pressochè invariato [41]. Un aumento del post-carico è stato correlato, quindi, ad una riduzione dello strain, rendendo difficile la valutazione della funzione contrattile effettiva. Lo studio del lavoro cardiaco trova, dunque, una valida applicazione nelle situazioni in cui la disfunzione contrattile evidenziata dalle altre metodiche ecocardiografiche può dipendere dagli elevati carichi pressori. Pazienti con stenosi aortica severa e aumentato carico imposto dalla valvulopatia

rappresentano, quindi, un gruppo interessante per l'applicazione del Myocardial Work. I dati del nostro lavoro evidenziano che in questi pazienti il lavoro cardiaco risulta aumentato al baseline, il che riflette l'elevato livello energetico richiesto per contrastare l'aumento del post-carico. Un simile riscontro è stato osservato anche da Chan e colleghi in un sottogruppo di pazienti con vari gradi di ipertensione arteriosa [43]. Similmente ai pazienti con SA, in quelli con ipertensione non controllata il rimodellamento VS è accompagnato da un'aumentata rigidità telesistolica, che determina un aumento della contrattilità miocardica necessaria per contrastare l'aumento di pressione. In aggiunta, alti valori di GWW sono riscontrati in questa coorte di pazienti, probabilmente da ascrivere all'aumentato stress di parete prodotto nel tentativo di contrastare l'aumentato post-carico.

Nel nostro studio, ad un mese dalla TAVI, è stato osservata una significativa riduzione del GWI, del GCW e del GWW, come effetto della brusca riduzione del post-carico. Un aspetto interessante è stato il diverso effetto sul wasted work e sull'efficienza miocardica in relazione o meno al sincronismo di contrazione. Infatti, mentre nei pazienti senza disordini di conduzione cardiaca la riduzione del carico pressorio dopo TAVI si traduceva in una significativa riduzione del lavoro perso e quindi in un miglioramento dell'efficienza miocardica, tale miglioramento non si osservava nel sottogruppo di pazienti che sviluppava dissincronia. In questo setting di pazienti, infatti, durante il controllo post-procedura, la quota di GWW risultava pressochè invariata

rispetto al baseline e ciò si rifletteva in un ridotto recupero del MWE. Come già dimostrato in precedenza, in condizioni fisiologiche la quota di WW è minima e il suo aumento riduce la performance ventricolare, contribuendo al rimodellamento e alla disfunzione ventricolare sinistra. Anche nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa, il GWW ha mostrato un aumento significativo con conseguente riduzione del GWE [43]. Il nostro studio aggiunge, inoltre, un importante dato sul significato clinico di tali parametri. L'analisi delle curve di sopravvivenza ha evidenziato, infatti, una correlazione significativa tra il tasso cumulativo di eventi ad un anno e un valore di GWE post TAVI $\leq 92\%$. Quindi, la valutazione del MW potrebbe fornire una informazione addizionale sulla performance miocardica, utile nella stratificazione prognostica dei pazienti che si sottopongono a sostituzione valvolare. Tuttavia, sono necessari studi più ampi, condotti su larga scala, per definire il ruolo di tale parametro nella pratica clinica.

Questo studio presenta diverse limitazioni. Si tratta di uno studio monocentrico, retrospettivo, con un numero limitato di pazienti. La stima non invasiva della pressione ventricolare, attraverso i valori ottenuti dalla misurazione della pressione arteriosa sistolica con sfigmomanometro da braccio può risultare inesatta. Tale metodo necessita di essere convalidato in studi invasivi in pazienti con stenosi aortica severa. Inoltre, il follow-up ad un anno non era disponibile per tutti i pazienti.

Conclusioni

MWE rappresenta potenzialmente un nuovo parametro di valutazione della funzione ventricolare sinistra nei pazienti con stenosi aortica severa sottoposti a TAVI. In particolare un valore di $MWE \leq 92\%$ post procedura è stato correlato significativamente con eventi clinici.

Bibliografia

1. Stewart BF, Siskovic D, Lind BK, et al. *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease*. Cardiovascular Health Study. J AM Coll Cardiol, 1997; 29:630-4.
2. Iung B et al Eur H J 2003, 24: 1231 “Euro Heart Survey”.
3. Carità P, Coppola G et al *Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications*. J Geriatr Cardiol. 2016. 13(6): 489–498
4. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, et al, *Aortic stenosis*. Lancet, 2009. 373, 9667: 956-66.
5. Grimard BH, Larson JM, Safford RE et al, Mayo Clinic, St Augustine Florida, Am Fam Physician 2008 Sep 15, 78(6) 717-724
6. Ross J Ur, Braunwald E. Circulation. 1968-37.
7. Levy, D., et al., *Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study*. N Engl J Med, 1990. 322, 22: 1561-6.
8. Baumgartner H, Volkman F et al 2017 ESC/EACTS *Guidelines for the management of valvular heart disease*. European Heart Journal, Volume 38, Issue 36, Sept 2017, Pages 2739–2791,
9. van Geldorp, M.W., et al., *Therapeutic decisions for patients with symptomatic severe aortic stenosis: room for improvement?*. Eur J Cardiothorac Surg, 2009. 35, 6: 953-7.
10. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation 2002;106:3006-8

11. Franzone A, Pilgrim T, Stortecky S, Windecker S. et al, *Evolving indications for trans-catheter aortic valve interventions*. *CurrCardiol Rep* 2017. 19:107.
12. Thomas M, Schymik G, Walther T et al, *One year outcomes of cohort 1 in the Edwards Sapien Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve*. *Circulation* 2011;124(4):425–33.
13. Kirker EB, Hodson RW, Spinelli KJ et al, *The Carotid Artery as a Preferred Alternative Access Route for Transcatheter Aortic Valve Replacement*. *Ann Thorac Surg*, 2017 Aug; 104(2): 626-629
14. Overtchouk P, Modine T, *Alternative Access for TAVI*. *Interventional Cardiology* 2018 Sep. 13(3):145
15. Singh, Shishehbor, Christofferson, et al., *Percutaneous treatment of aortic valve*. *J Med*, 2008. 75, 11:805-12
16. Miandoab SN, Michler RE *A review of most relevant complications of transcatheter aortic valve implantation* *ISRN Cardiol*. 2013 May; 956252
17. G. Tarantini, *Dati di attività dei laboratori di emodinamica 2018*
18. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. *Guidelines on the management of valvular heart disease* *European Heart Journal* 2012 33, 2451-2496.
19. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al.; *PARTNER Trial In-vestigators*. *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who can-not undergo surgery*. *N Engl J Med* 2010. 363:1597-607.
20. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al., *Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis*. *Lancet* 2016. 387, 10034:2218-25

21. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J. Med 2019. 380:1695-1705
22. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ et al *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J. Med 2019. 380:1706-1715
23. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F Jr, Otto CM. *Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(3):254-275.
24. 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 Jun 5;115(22):2856-64.
25. Kupari M, Turto H, Lommi J. *Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure?* European Heart Journal, Volume 26, Issue 17, 1 September 2005, Pages 1790–1796.
26. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, et al. *Strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement*. Circ Cardiovasc Imaging 2012;5:613–620. 111.
27. Stanton T, Leano R, Marwick TH. *Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring*. Circ Cardiovasc Imaging 2009;2:356-64.
28. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. *Controversies in ventricular remodelling*. Lancet. 2006;367(9507):356–367.

29. 4. Magalhaes MA, Koifman E, Torguson R, Minha S, Gai J, Kiramijyan S, Escarcega RO, Baker NC, Wang Z, Goldstein S, et al. *Outcome of left-sided cardiac remodeling in severe aortic stenosis patients undergoing Transcatheter aortic valve implantation*. Am J Cardiol. 2015;116(4):595–603.
30. 5. Lips DJ, deWindt LJ, van Kraaij DJ, Doevendans PA. *Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy*. Eur Heart J. 2003;24(10):883–896.
31. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ, Tajik JA, Seward JB, Khandheria BK, Belohlavek M. *Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging*. J Am Soc Echocardiogr. 2007;20(5):539–551.
32. Une D, Mesana L, Chan V, Maklin M, Chan R, Masters RG, Mesana TG, Ruel M. *Clinical impact of changes in left ventricular function after aortic valve replacement: analysis from 3112 patients*. Circulation. 2015;132(8):741–747.
33. Yotti R, Bermejo J, Benito Y, et al. *Validation of non invasive indices of global systolic function in patients with normal and abnormal loading conditions: a simultaneous echocardiography pressure-volume catheterization study*. Circ Cardiovasc Imaging 2014;7:164–72;
34. Reant P, Metras A, Detaille D, et al. *Impact of afterload increase on left ventricular myocardial deformation indices*. J Am Soc Echocardiogr 2016;29:1217–28.
35. Ng AC, Delgado V, Bertini M, et al. *Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking analysis*. Eur Heart J 2011;32:1542–50

36. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA, et al. *End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility*. The American Journal of cardiology, Vol 40: 748-753, 1977.
37. Russell K, Eriksen M, Aaberge L et al. *A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work*. Eur Heart J. 2012 Mar;33(6):724-33.
38. Russell K, Eriksen M, Aaberge et al. *Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013 Oct 1;305(7):H996-1003.
39. Hubert A, Le Rolle V, Leclercq C, Galli E, Samset E, Casset C, Mabo P, Hernandez A, Donal E. *Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018 Dec 1;19(12):1372-1379;
40. Galli E, Leclercq C, Hubert A, Bernard A, Smiseth OA, Mabo P, Samset E, Hernandez A, Donal E. *Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018 Sep 1;19(9):1010-1018.
41. Boe E, Russell K, Eek C, Eriksen M, Remme EW, Smiseth OA, Skulstad H. *Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Nov;16(11):1247-55.
42. Galli E, Vitel E, Schnell F, Le Rolle V, Hubert A, Lederlin M, Donal E. *Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis*. Echocardiography. 2019 Jan;36(1):74-82)
43. Chan J, Edwards NFA, Khandheria BK, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, Scalia GM. *A new approach to assess*

- myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019 Jan 1;20(1):31-39).*
44. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A et al. *Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 May 1;18(8):833-840*
 45. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. *Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.*
 46. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS et al. *Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. Circulation, 1985;71:1162-1169.*
 47. Oh JK, Taliericio CP, Holmes DR Jr et al. *Prediction of the severity of aortic stenosis by Doppler Aortic Valve area determination. A prospective Doppler-catheterization correlation in 100 patients. J Am Coll Cardiol. 1988;55:744-747*
 48. Azevedo C.F., Nigri M., Higuchi M.L. *Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. J Am Coll Cardiol. 2010;56:278–287.*
 49. Herrmann S., Stork S., Niemann M. *Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. J Am Coll Cardiol. 2011;58:402–412*
 50. Ca lin A, Rosca M, Beladan CC, et al. *The left ventricle in aortic stenosis -imaging assessment and clinical implications. Cardiovasc Ultrasound 2015; 13:22*

51. Suzuki-Eguchi N, Murata M et al. *Prognostic value of pre-procedural left ventricular strain for clinical events after transcatheter aortic valve implantation*. PLoS ONE 2018;13(10): e0205190.
52. Mignot A, Donal E, Zaroui A et al. *Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study*. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23:1019-24.

Figure e Tabelle

Figura 1: Progressione del danno valvolare nella stenosi aortica degenerativa calcifica.

Figura 2: Risposta adattativa del ventricolo sinistro e progressiva disfunzione ventricolare.

Figura 3: Studi clinici sull'efficacia e sicurezza della TAVI in relazione al rischio chirurgico.

Figura 4: Validazione del Myocardial Work come metodica non invasiva.

Figura 5: Confronto del GWI, del WW, del CW e del MWE pre e post-TAVI in pazienti con o senza dissincronia ventricolare.

Figura 6: Analisi della curva ROC: il MWE come predittore sensibile di eventi cardiaci maggiori post-TAVI.

Figura 7: Impatto del MWE sulla sopravvivenza.

Tabella 1: Caratteristiche cliniche dei pazienti.

Tabella 2: Caratteristiche ecocardiografiche pre-TAVI e post-TAVI

Figura 1. Progressione del danno valvolare nella stenosi aortica degenerativa calcifica.

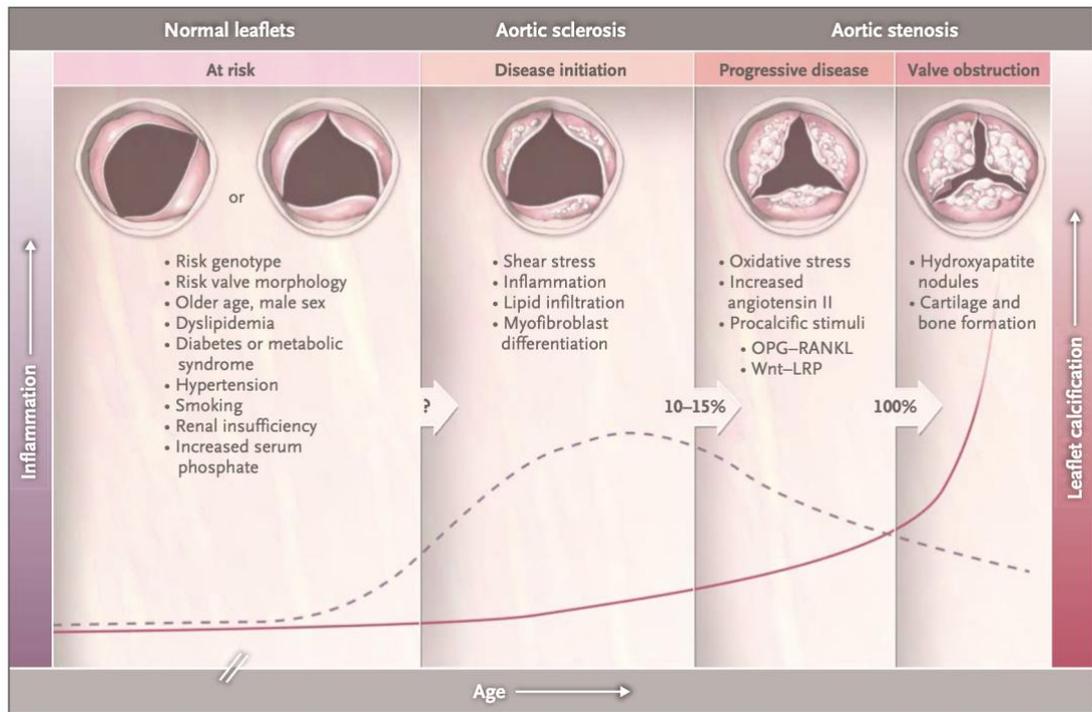


Figura 2. Risposta adattativa del ventricolo sinistro e progressiva disfunzione ventricolare.

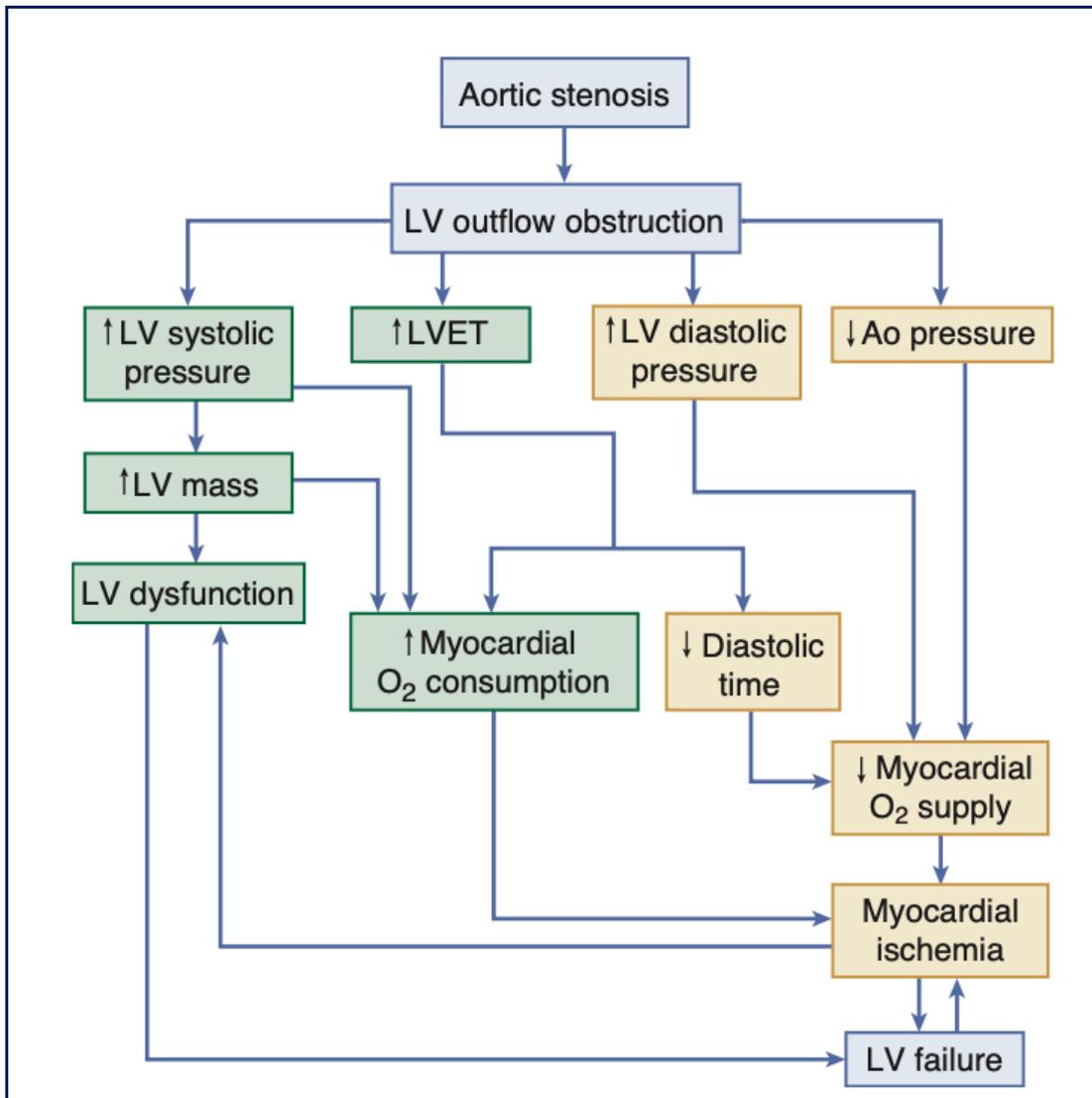


Figura 3. Studi clinici sull'efficacia e sicurezza della TAVI in relazione al rischio chirurgico.

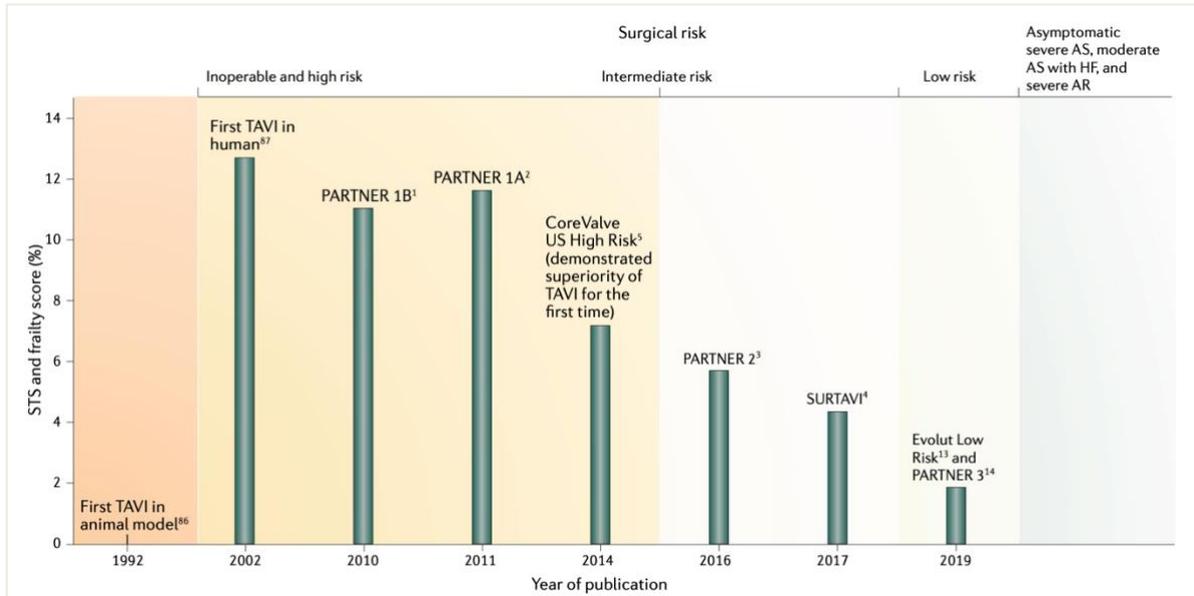


Figura 4. Validazione del Myocardial Work come metodica non invasiva.

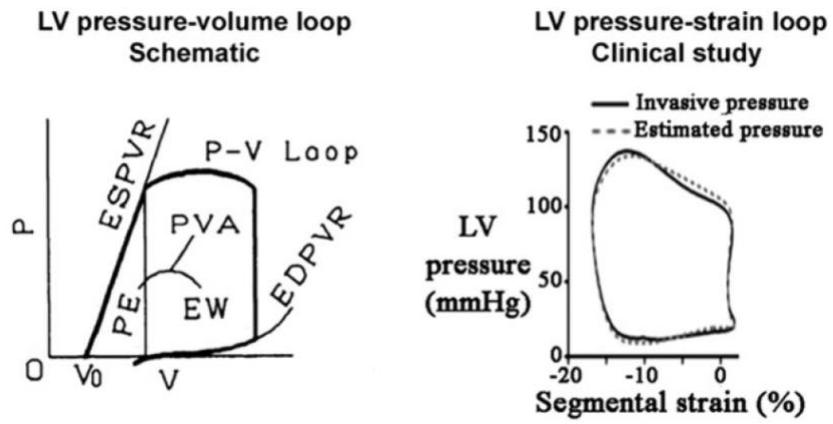


Figura 5. Confronto del GWI, del WW, del CW e del MWE pre e post-TAVI in pazienti con o senza dissincronia ventricolare.

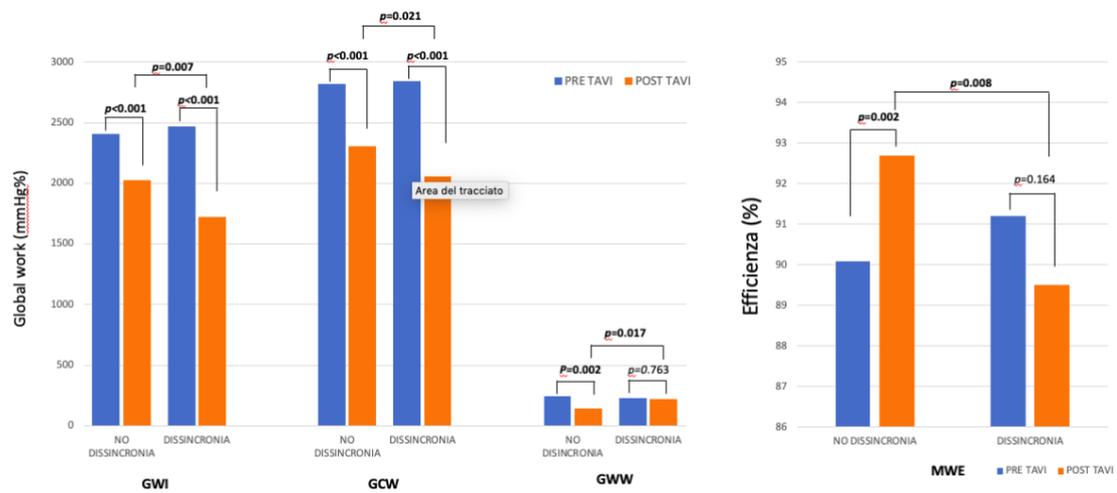


Figura 6. Analisi della curva ROC: il MWE come predittore sensibile di eventi cardiaci maggiori post-TAVI.

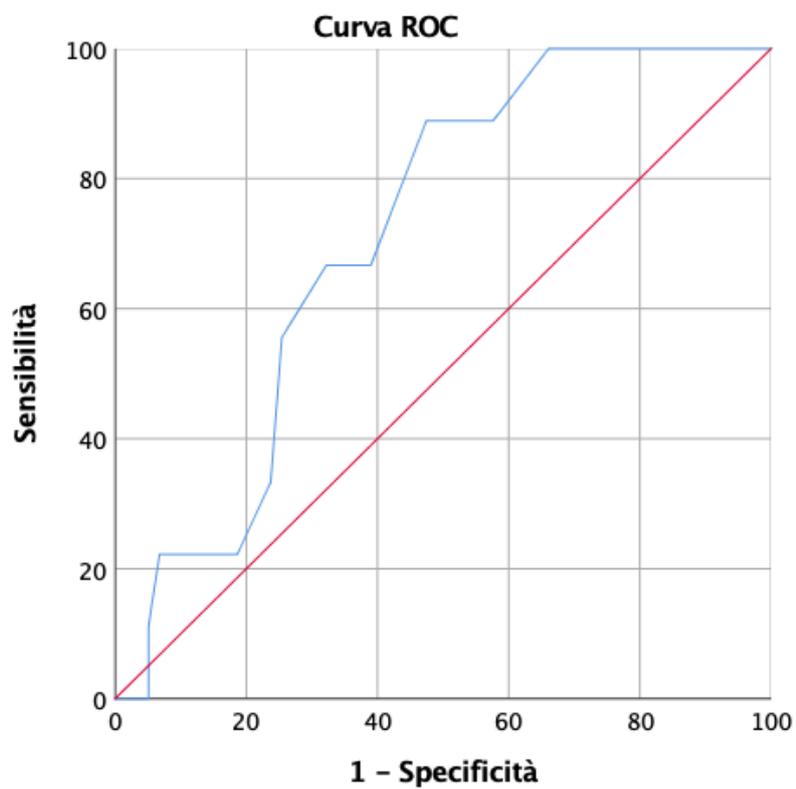


Figura 7. Impatto del MWE sulla sopravvivenza.

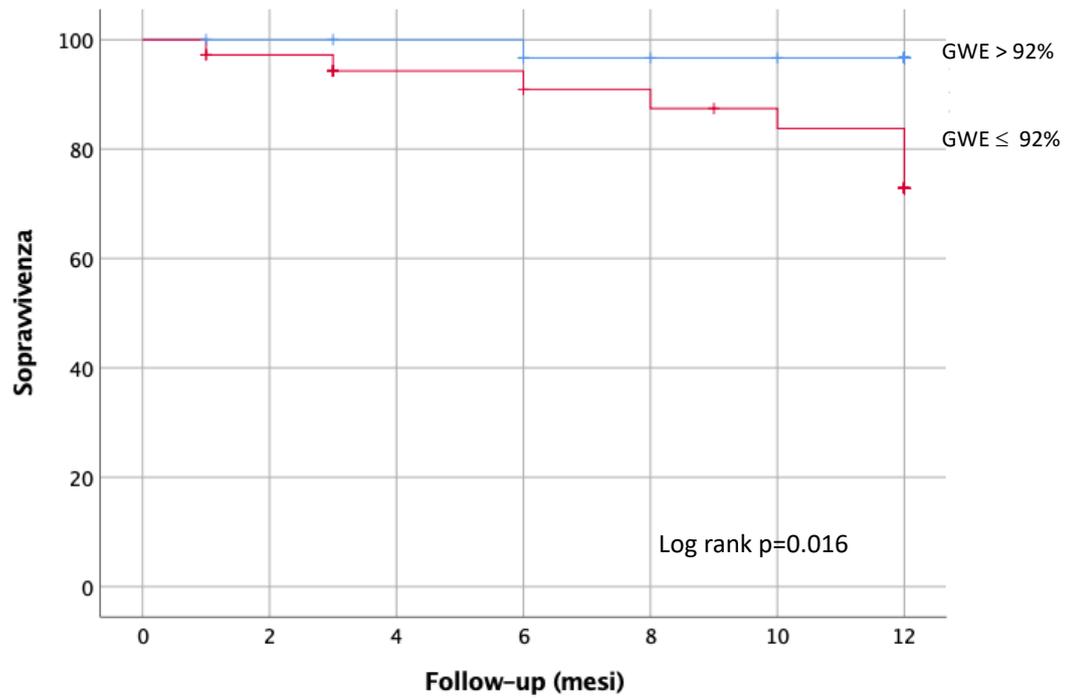


Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti

Caratteristiche dei pazienti	n =70
Età (anni)	80.1 ± 5.5
Sesso maschile n (%)	28 (40)
BMI (Kg/m ²)	25,4 ± 4,8
Ipertensione n (%)	63 (90)
Obesità n (%)	7 (10)
Fumo	5 (7)
Dislipidemia n (%)	36 (71)
Diabete mellito n (%)	17 (24)
Storia di cardiopatia ischemica	24 (34)

I valori sono espressi in n (%) o media ± SD. BMI = indice di massa corporea (*body mass index*).

Tabella 2. Caratteristiche ecocardiografiche pre-TAVI e post-TAVI

Caratteristiche ecocardiografiche			
	Pre-TAVI (n=70)	Post-TAVI (n= 70)	P value
Pressione arteriosa sistolica, mmHg	130 ± 16	136 ± 16	0,041
Pressione arteriosa diastolica, mmHg	72 ± 10	70 ± 9	0,289
Massa indicizzata VS, g/m ^{2.7}	57.33 ± 14.80	56.78 ± 14.41	0,650
Spessore relativo di parete	0.47 ± 0.09	0.45 ± 0.08	0.006
Gradiente pressorio medio, mmHg	51.05 ± 12.79	11.26 ± 5.88	< 0,001
Area valvolare aortica, cm ²	0.68 ± 0.18	1.96 ± 2.3	< 0,001
Area valvolare aortica indicizzata, cm ² /m ²	0.40 ± 0.10	1.02 ± 0.27	< 0,001
SV indicizzato, ml/m ²	44.35 ± 11.63	45.03 ± 10.53	0,711
Volume telediastolico VS, ml	93.07 ± 29.64	93.73 ± 27.13	0,821
Volume telesistolico VS, ml	40.07 ± 17.84	38.73 ± 16.52	0,399
FE del VS, %	57.99 ± 8.48	59.20 ± 7.60	0,137
GLS, %	-17.94 ± 4.24	-19.35 ± 4.31	0,002
Picco strain atriale longitudinale %	19.57 ± 6.45	23.27 ± 7.31	< 0,001
Volume AS indicizzato, ml/m ²	48.12 ± 13.76	45.5 ± 13.97	0,040
Rapporto E/A mitralico	0.77 ± 0.37	0.84 ± 0.44	0,274
E/e'	15.36 ± 6.22	15.82 ± 6.63	0,539
Pressione arteriosa sistolica polmonare stimata, mmHg	39.32 ± 9.03	36.93 ± 8.20	0,012
Vmax Tricuspidale, m/s	2.88 ± 0,36	2.79 ± 0,36	0,031
TAPSE, mm	22.20 ± 3.86	21.95 ± 3.47	0,625
Volume atriale destro indicizzato ml/m ²	23.30 ± 6.84	24.7 ± 7.58	0,125
Diametro trasverso basale del ventricolo destro, mm	37.42 ± 4.69	36.87 ± 4.37	0,361
GWI, mmHg%	2430 ± 586	1908 ± 472	< 0,001
GCW, mmHg %	2828 ± 626	2206 ± 482	< 0,001
GWW, mmHg %	238 ± 207	171 ± 118	0,006
MWE, %	90.53 ± 6.05	91.45 ± 5.05	0,204

VS= ventricolo sinistro; SV= stroke volume; FE= frazione di eiezione; GLS = global longitudinal strain; AS= atrio sinistro; GWI = global work index; GCW= global constructive work; GWW = global wasted work; MWE = myocardial work efficiency.