

COMENTARIO EDITORIAL

Insuficiencia aórtica crónica asintomática, ¿debemos o podemos adelantar el tiempo quirúrgico?

Sergio Juan Baratta, MD, MTSAC, FECOSIAC,^a Alejandro Hita, PhD, MTSAC^b

En la insuficiencia aórtica crónica (IAC), el objetivo del tratamiento quirúrgico no es sólo reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida sino también evitar el compromiso de la función ventricular izquierda y prolongar la supervivencia de los pacientes (1).

La regurgitación aórtica crónica constituye una sobrecarga mixta de volumen y presión con mecanismos de adaptación a largo plazo que determinan una fase prolongada asintomática y compensada previo al compromiso de la función ventricular y/o a la aparición de síntomas (2).

Los trabajos con seguimiento a largo plazo en pacientes con IAC asintomáticos, evidenciaron que la tasa anual de indicación de cirugía es del 5% aproximadamente, habitualmente por aparición de síntomas y en menor medida por la presencia de compromiso de la ventricular izquierda en forma aislada (3).

La IAC genera un aumento del volumen y del estrés diastólico ventricular izquierdo. Como consecuencia de la necesidad de una mayor descarga sistólica para mantener el flujo anterógrado hacia la aorta durante el mismo período sistólico, se produce un aumento de la presión arterial sistólica, de la poscarga y del estrés sistólico del ventrículo izquierdo (VI). (4)

El proceso de remodelado ocurre tanto a nivel ventricular como celular. Asimismo, los estímulos hemodinámicos y los procesos histopatológicos que tiene lugar tanto a nivel del componente miocitario como intersticial que favorecen el desarrollo de hipertrofia presentan comportamiento diferente en las diferentes valvulopatías. En la hipertrofia ventricular izquierda secundaria a sobrecarga aislada de presión, el desarrollo y progresión a la disfunción ventricular se acompaña de una expresión anormal con acumulación del colágeno miocárdico. En contraste, en la sobrecarga volumétrica de la IAC, la evolución hacia la fibrosis en la fase descompensada se

caracteriza por el aumento en la expresión de componentes de la matriz extracelular, predominantemente la glicoproteína fibronectina, sin alteración significativa del colágeno. Las alteraciones de la matriz extracelular y de interacción con el miocito hipertrofiado, afecta no sólo la distensibilidad miocárdica sino también la contractilidad. Este comportamiento diferencial histopatológico genera modificaciones estructurales que favorecen el paso de la etapa compensada a la descompensada. El gran desafío clínico es determinar el momento de una intervención quirúrgica apropiada previo al desarrollo un proceso de hipertrofia mal adaptativa con remodelación adversa que tenga impacto en el pronóstico futuro (5).

No disponemos de estudios a gran escala que hayan evaluado la historia natural de los pacientes con IAC asintomática con función sistólica conservada, los cambios en las características clínicas de la población actual y los avances en el abordaje quirúrgico en forma integrada.

En una experiencia que incluyó 102 pacientes con un seguimiento promedio a 8 años, se observó que el 58% de los mismos permanecían asintomáticos con FEVI conservada. Los pacientes asintomáticos con fracción de eyección normal presentaron una tasa de 3,8%/año de progresión de la enfermedad (aparición de síntomas, muerte y/o disfunción ventricular). Menos del 5% evolucionó a disfunción ventricular izquierda asintomática y el 0,2%/año cursó con muerte súbita (1).

La progresión de los síntomas es más lenta en los individuos jóvenes a diferencia de los mayores de 50 años, edad en la que el proceso parecería acelerarse, probablemente relacionado con la presencia de comorbilidades, la mayor probabilidad de enfermedad coronaria y el aumento de la rigidez arterial y ventricular. (6) La edad no es sólo un factor de riesgo por sí misma, sino que es un mo-

^aJefe de Cardiología no Invasiva – Hospital Universitario Austral. Subdirector de la carrera de especialista en Cardiología – Universidad Austral (Argentina). Profesor adjunto de cardiología Facultad de Medicina - Universidad Austral; ^bJefe de Cardiología- Hospital Universitario Austral. Director de la carrera de especialista en Cardiología – Universidad Austral (Argentina). Profesor Adjunto de Fisiopatología Facultad de Medicina – Universidad Austral

dulador de respuesta del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de volumen. En este sentido la supervivencia reportada a 10 años fue del 78% con una mortalidad anual aproximada del 2% anual, mucho mayor que 0,2% anual referida previamente (1). Esta diferencia en la respuesta ventricular a la sobrecarga de volumen y su impacto en la mortalidad acorde a los diferentes grupos etarios, queda evidenciada tanto desde el punto de vista fisiopatológico como clínico, dado que se puede observar que la severidad de la regurgitación aórtica no impacta en la severidad de la enfermedad, como tampoco en la mortalidad, antes de los 50 años, condición que se modifica claramente luego de esta edad (6, 7).

Las recomendaciones actuales están basadas en la presencia de síntomas, la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de reposo y mediciones relacionadas con tamaño del VI (8-10).

Los mejores resultados de la cirugía actual plantean el desafío de una intervención precoz con el objetivo de mejorar el pronóstico a largo plazo. En la insuficiencia mitral crónica degenerativa, la alta tasa de reparabilidad y la baja mortalidad operatoria, ha reducido el umbral para una cirugía precoz en individuos asintomáticos sin criterios morfológicos ni funcionales de progresión de la enfermedad. Por el contrario, no siempre es sencillo indicar un procedimiento intervencionista temprano en un paciente con IAC asintomática con función ventricular conservada, con baja tasa de reparabilidad, más aún si como consecuencia de dicha decisión debe implantarse una válvula mecánica con requerimiento de anticoagulación, sobre todo en un paciente joven.

La definición de un punto de corte basado en las dimensiones del VI que determine un beneficio del abordaje quirúrgico precoz (reemplazo o reparación) es un tema de debate actual. Las guías del "American Heart Association/American College of Cardiology" referidas al tratamiento de la IAC redujeron los puntos de corte de las dimensiones del ventrículo izquierdo para la indicación de cirugía basados en estudios mayormente publicados hace más de una década con inclusión de pacientes tratados hace más de 20 años (8).

El interrogante que se plantea es si en la IAC asintomática con FEVI conservada, los criterios de intervención quirúrgica definidos por las guías y basados en los diámetros ventriculares izquierdos son los más adecuados en términos de la evolución a largo plazo.

Sambola y col. evidenciaron que el diámetro de telesístole del ventrículo izquierdo (DTSVI) ajustado por superficie corporal mejoraba el valor pronóstico posoperatorio en individuos de menor talla, especialmente en mujeres (11). Park y col. observaron que en un número reducido de sujetos (n: 284) con IAC y FEVI conservada seguidos a sólo 3 años, un DTSVI ≥ 45 mm se asociaba a peor supervivencia luego de la cirugía valvular (12).

En un trabajo de la Cleveland Clinic, publicado por Mentias y col. se analizaron 1417 pacientes con IAC grado ≥ 3 y FEVI conservada en un seguimiento a largo plazo. Los autores reportaron una baja mortalidad operatoria de 2% en una población no seleccionada (incluyeron cirugía combinada coronaria) y 0,6% en cirugía valvular aislada en el período 2002-2010 (13). En los pacientes no operados con FEVI conservada, se observó un incremento continuo de mortalidad a partir de un DTSVI >20 mm/m². La supervivencia de los pacientes operados con y sin DTSVI >25 mm/m², fue mejor que la de aquellos pacientes con DTSVI <25 mm/m² tratados médicamente. Los pacientes intervenidos quirúrgicamente tuvieron una supervivencia semejante a la población general ajustado por sexo y edad. Aquellos pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico con DFSVI ≤ 20 mm/m² tuvieron una excelente supervivencia a 5 años.

Una publicación reciente de Meester y col. da respuesta al desafiante título de su trabajo "Do Guideline-Based Indications Result in an Outcome Penalty for Patients With Severe Aortic Regurgitation?" dado que en sus resultados demuestran que la supervivencia a 10 años fue mejor para aquellos pacientes que fueron intervenidos en forma precoz o con indicación clase IIa /IIb que aquellos de clase I (14).

El trabajo publicado en este volumen, de Yang y col analizó en una mediana de seguimiento a 4.9 años, la evolución de 748 pacientes sin antecedentes coronarios ni cirugía valvular previa (edad media 58 ± 17 años, 18% de sexo femenino) con IAC \geq moderada-severa valorada con ecocardiograma transtorácico (15). Del total de la cohorte incluido en el período 2006-2017, el 48% (n: 361) fue tratado quirúrgicamente (reemplazo valvular 73%, reparación valvular 27%, bioprótesis 38%) y el 52% fue tratado médicamente. Al 31% de los pacientes quirúrgicos se les reparó la aorta ascendente en forma concomitante. De los 361 pacientes, 93% (n: 334) presentaron criterios de intervención acordes a las guías de abordaje de las valvulopatías y 7% (n: 27) no cumplieron con las sugerencias actuales. La indicación fue clase I en 284 pacientes (79%), mayormente por síntomas (83%, n: 236) y en menor medida presencia de FEVI $<50\%$ (10%, sólo 2% como único criterio) o necesidad de cirugía por aneurisma de aorta ascendente (14% como único criterio). La indicación fue clase II (DTSVI >50 mm y/o diámetro en telediástole del ventrículo izquierdo (DTDVI) >65 mm) en 50 pacientes (14%). El 86% de los pacientes fueron derivados a cirugía dentro de los 6 meses de efectuado el diagnóstico. Un sólo paciente murió dentro de los 30 días del postoperatorio y 3 presentaron un ictus (tasa combinada muerte/ictus 1,1%). En el seguimiento a 5 años falleció el 17% (n: 125) de los pacientes (10% del grupo cirugía y 23% del grupo sin intervención). En el análisis multivariado, el DTSVI fue predictor independiente de

mortalidad ajustado por sexo y superficie corporal junto con la edad, la presencia de síntomas y comorbilidades. A diferencia del DTSVI, tanto la fracción de eyección <50% como DTDVI >50 mm (indicación quirúrgicamente clase I y clase II, respectivamente) no fueron predictores de mortalidad total. Comparados con los pacientes con DTSVI <20 mm/m², aquellos pacientes con DTSVI entre 20-25 mm/m² o >25 mm/m² presentaron mayor mortalidad ("Hazard Ratio" (HR): 1,53 (IC95% 1,01-2,31) y 2,23 (IC 95% 1,32-3,77)), respectivamente. Se observó mayor mortalidad en el seguimiento postoperatorio en los pacientes con criterios quirúrgicos clase I (síntomas, FEVI <50% y dilatación de aorta, HR 7,98; IC95% 1,71-142; p < 0,003). La intervención dentro de los 6 meses de la evaluación inicial se asoció a mejor supervivencia (HR 0,36 (IC95% 0,24-0,53; p < 0,0001).

No obstante ser un estudio no randomizado sujeto a un sesgo de selección y de derivación a un centro de excelencia de tercer nivel, los aspectos más importantes que señala el trabajo son: la mejoría de la supervivencia asociada con la indicación quirúrgica, el mejor pronóstico de los pacientes intervenidos con indicación clase II y la identificación del DTSVI como el único parámetro ventricular izquierdo asociado con mortalidad.

A pesar que la aparición de los síntomas es considerada una manifestación tardía en el proceso evolutivo de la IAC hacia la fase descompensada, es importante recalcar que la mayoría de los pacientes identificados como sintomáticos no cumplían criterios quirúrgicos clásicos por diámetros ventriculares izquierdos o por el valor de la FEVI. Este comportamiento del paciente sintomático sin remodelación avanzada que se ha asociado a peor pronóstico podría obedecer a la presencia de comorbilidades y no sólo a la insuficiencia aórtica crónica moderada o severa. En este sentido, la evaluación de los síntomas como único criterio quirúrgico, requiere no sólo un interrogatorio adecuado sino también en ocasiones es importante objetivarlo y no subestimar los mismos en ausencia de criterios quirúrgicos morfológicos, sobre todo en los pacientes de mayor edad.

El DVDVI como criterio de intervención tuvo un valor pronóstico débil. Asimismo, el punto de corte de DTSVI (>50 mm) sugerido por las guías americanas no fue un predictor independiente de mortalidad. Esta información refleja la importancia de ajustar las medidas del VI por la superficie corporal y la opción de estar atento a la intervención cuando el DTSVI se encuentra entre 20-25 mm/m². El DTSVI supera al valor predictivo del DTDVI, dado que refleja no sólo la "performance" ventricular izquierda sino la extensión del remodelado ventricular izquierdo secundario a la sobrecarga de volumen. No obstante ser el DTSVI, una medida sencilla y accesible, es de destacar la variabilidad e inexactitud de las mediciones de los diámetros ventriculares por ecocardiografía

bidimensional. En este sentido, nuevos estudios deberán evaluar y validar el valor de otros parámetros de remodelación que no forman parte de las indicaciones de las guías actuales como el cálculo de los volúmenes ventriculares o del volumen regurgitante, la presencia de realce tardío miocárdico o la alteración del valor del T1 mapping en la resonancia magnética cardíaca (16). Asimismo la integración de biomarcadores como los péptidos natriuréticos o la deformación longitudinal sistólica del ventrículo izquierdo ("strain") podría mejorar la selección del tiempo quirúrgico óptimo (17). En un trabajo recientemente publicado en p con IAO crónica asintomática de grado ≥3 con FEVI conservada, Alashi y col. reportaron que un strain longitudinal sistólico > -19% preoperatorio se asoció a peor supervivencia en el seguimiento y que un valor disminuido posterior a cirugía mantenía su valor pronóstico adverso a pesar de la mejoría de la FEVI (18). Es interesante remarcar los diferentes puntos de corte en el valor de strain longitudinal sistólico pico según la valvulopatía en evaluación, ya que como todos sabemos los puntos de corte de mal pronóstico para una entidad como la estenosis aórtica se sitúan alrededor del ≈ 13% según las diferentes publicaciones, demostrando la importancia de la interpretación del dato acorde a la fisiopatología que estamos evaluando (19, 20).

Es importante tener presente algunas limitaciones del estudio. Es un diseño observacional, retrospectivo, desarrollado en un sólo centro de referencia con excelentes resultados quirúrgicos. Se excluyeron los pacientes con cirugía cardíaca previa o enfermedad coronaria. La clase funcional no fue objetivada con estudios funcionales y no se refieren datos vinculados a la duración de los síntomas, la presencia de fibrilación auricular, hipertensión arterial o el tratamiento médico previo. No obstante ser un estudio de grandes dimensiones con una evidencia actualizada y con análisis multivariado, el sesgo de selección y de derivación como centro de tercer nivel, no debe ser minimizado.

Este resultado podría constituir un nuevo argumento para indicar un tratamiento invasivo más precoz (DTSVI >20 mm/m²) comparado con la sugerencia de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (DTSVI ≥25 mm/m²), aunque dicha decisión debería basarse también en el riesgo global del paciente, la posibilidad de reparación valvular y la morbimortalidad del grupo quirúrgico (9). En este sentido, el estudio de Yang y colaboradores brinda una información valiosa en la búsqueda del tiempo óptimo intervención que depende no sólo de la fase evolutiva de la valvulopatía sino también del resultado de la intervención de cada centro. El estudio aleatorizado sería el camino metodológico más adecuado para dirimir el "timing" quirúrgico óptimo, aunque no pareciera ser un objetivo de ningún estudio multicéntrico. Ante la pregunta de si podemos o debemos cambiar el tiempo quirúrgico

co de la IAC asintomática basados en el DTSVI ajustado por superficie corporal la respuesta es que es factible tener un umbral menor en individuos seleccionados posibles de recibir un procedimiento de bajo riesgo con buena expectativa de vida. En este sentido, el trabajo brinda un fundamento para poder indicar la intervención más precoz bajo las condiciones de un centro de referen-

cia. Un cambio futuro de la guía podría ser óptimo aunque no una renuncia para todos los pacientes ni para todos los centros.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Sergio Juan Baratta, sbaratta@cas.austral.edu.ar

BIBLIOGRAFIA

1. 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(4): 1625-35.
2. Maganti K, Rigolin VH, Sarano ME, et al. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5):483-500.
3. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. *Circulation* 2002; 106(21):2687-93.
4. Wisenbaugh T, Spann JF, Carabello BA. Differences in myocardial performance and load between patients with similar amounts of chronic aortic versus chronic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3(4):916-23.
5. Truter SL, Catanzaro DF, Supino PG, Gupta A, Carter J, Herrold EM, Dumlao TF, Borer JS. Differential expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors and extracellular matrix remodeling in aortic regurgitant hearts. *Cardiology* 2009; 113(3):161-8.
6. Detaint D, Messika-Zuiton D, Maalouf J, et al. Quantitative echocardiographic determinants of clinical outcome in asymptomatic chronic aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol Imag* 2008; 1:1-11.
7. Isoyama S, Grossman W, Wei JY. Effect of age on myocardial adaptation to volume overload in the rat. *J Clin Invest* 1988; 81:1850-7.
8. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2438-2488.
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-2791.
10. Lax JA, Stutzbach P, Beck M, et al. Consenso de Valvulopatías. *Rev Argent Cardiol* 2015; 83: 51-63.
11. Sambola A, Tornos P, Ferreira-Gonzalez I, et al. Prognostic value of preoperative indexed end-systolic left ventricle diameter in the outcome after surgery in patients with chronic aortic regurgitation. *Am Heart J* 2008; 155(6):1114-20.
12. Park HW, Song JM, Choo SJ, et al. Effect of preoperative ejection fraction, left ventricular systolic dimension and hemoglobin level on survival after aortic valve surgery in patients with severe chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 2012; 109(12):1782-6.
13. Mentias A, Feng K, Alashi A, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Aortic Regurgitation and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(20): 2144-2153.
14. de Meester C, Gerber BL, Vancraeynest D, et al. Do Guideline-Based Indications Result in an Outcome Penalty for Patients With Severe Aortic Regurgitation? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan 16. pii: S1936-878X(18)31095-7. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.11.022.
15. Yang LT, Michelena HI, Scott CG, et al. Outcomes in Chronic Hemodynamically Significant Aortic Regurgitation and Limitations of Current Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(14):1741-1752.
16. Popović ZB, Desai MY, Griffin BP. Decision Making With Imaging in Asymptomatic Aortic Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(10):1499-1513.
17. Alashi A, Khullar T, Mentias A, et al. Long-Term Outcomes After Aortic Valve Surgery in Patients With Asymptomatic Chronic Aortic Regurgitation and Preserved LVEF: Impact of Baseline and Follow-Up Global Longitudinal Strain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019 (in press). doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.021.
18. Pizarro R, Bazzino O, Oberti P, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1705-14.
19. Lafitte S, Perlant M, Reant P et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 414-419.
20. Hita A, Baratta S, Vaccarino N. et al. Severe aortic stenosis with preserved ejection fraction and evidence of impairment in structure, myocardial strain and ventricular function: A new contribution to clinical decision making. *Cardiology Journal* 2015; 22: 613-621.