

# Relación entre el *strain rate* y la estructura miocárdica en la estenosis aórtica grave

## *Relationship between Strain Rate and Myocardial Structure in Severe Aortic Stenosis*

ALEJANDRO HITA<sup>MTSAC</sup>, SERGIO J. BARATTA<sup>MTSAC</sup>, DEMIAN CHEJTMAN, ALEJANDRO BENTICUAGA, RICARDO COSTANTINI, GUILLERMO VACCARINO<sup>MTSAC</sup>, MARTÍN DONATO<sup>MTSAC</sup>, RICARDO GELP<sup>MTSAC</sup>, MIRIAM MATOSO, CELINA MORALES

### RESUMEN

**Introducción:** En la estenosis aórtica sintomática grave (EASG), la alteración del *strain* global longitudinal sistólico (SGLS) tendría correlación con las modificaciones de la histoarquitectura y podría identificar compromiso contráctil temprano en pacientes con fracción de eyección conservada (FEyC).

**Objetivo:** Analizar el SGLS, el volumen de colágeno (VC), el área miocitaria (ArMi) y el compromiso contráctil en pacientes con EASG y FEyC.

**Material y métodos:** Se incorporaron 26 pacientes con EASG y FEyC (edad  $67 \pm 11$  años, 53% hombres). Se realizaron un estudio hemodinámico preoperatorio y una biopsia endomiocárdica intraoperatoria para determinar el VC y el ArMi. Se identificaron tres grupos de pacientes: G1, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) compensada sin enfermedad coronaria (n = 8); G2, HVI descompensada sin enfermedad coronaria (n = 7) y G3, HVI descompensada con enfermedad coronaria (n = 11). El SGLS se normalizó por volumen sistólico, estrés meridional de fin de sístole ( $\delta$ ) y diámetro de fin de diástole (DFD).

**Resultados:** G1, G2 y G3, sin diferencias en volumen sistólico,  $\delta$  y DFD y con diferencias en VC (%) (G1:  $4,7 \pm 1,2$ ; G2:  $8,4 \pm 1,2$ ; G3:  $11,0 \pm 3,0$ ;  $p < 0,01$ ), ArMi (mm<sup>2</sup>) (G1:  $328,7 \pm 66,2$ ; G2:  $376,7 \pm 21,9$ ; G3:  $385,0 \pm 13,0$ ;  $p = 0,01$ ), PFDVI (mm Hg) (G1:  $13,1 \pm 1,5$ ; G2:  $19,0 \pm 3,8$ ; G3:  $23,6 \pm 5,8$ ;  $p < 0,01$ ),  $+dP/dt_{max}$  (mm Hg/seg / PFDVI, mm Hg) (G1:  $176,4 \pm 45,5$ ; G2:  $89,6 \pm 20,1$ ; G3:  $113,1 \pm 43,7$ ;  $p < 0,01$ ), SGLS (%) (G1:  $-17,9 \pm 4,2$ ; G2:  $-13,5 \pm 2,5$ ; G3:  $-13,6 \pm 3$ ;  $p = 0,021$ ). El SGLS se correlacionó con VC y PFDVI y hubo tendencia con un índice de contractilidad ( $+dP/dt_{max}$  mm Hg/seg / PFDVI, mm Hg).

**Conclusiones:** Las alteraciones del SGLS en pacientes con EASG y FEyC son expresión de alteraciones estructurales del miocardio relacionadas con incremento del VC, asociado con un aumento de la PFDVI y con probable falla miocárdica contráctil.

**Palabras clave:** Estenosis aórtica grave - Miocardio - Ecocardiografía Doppler - *Strain rate* - Biopsia miocárdica

### ABSTRACT

**Background:** In severe symptomatic aortic stenosis (SSAS) altered global longitudinal systolic strain (GLSS) would correlate with changes in myocardial histological architecture and could identify early contractile involvement in patients with preserved ejection fraction (PEF).

**Objective:** The aim of this study was to analyze GLSS, collagen volume (CV), myocyte area (MyAr) and contractile involvement in patients with SSAS and PEF.

**Methods:** Twenty six patients with SSAS and PEF ( $67 \pm 11$  years old, 53% male) were included in the study. A preoperative hemodynamic study and an intraoperative endomyocardial biopsy were performed to determine CV and MyAr. Three groups of patients were identified: G1: compensated left ventricular hypertrophy (LVH) without coronary disease (n=8); G2: decompensated LVH without coronary disease (n=7) and G3: decompensated LVH with coronary disease (n=11). GLSS was normalized by stroke volume, meridional end-systolic wall stress ( $\delta$ ) and end-diastolic diameter (EDD).

**Results:** No significant differences in stroke volume,  $\delta$  and EDD were observed between groups G1, G2 and G3. Differences between groups were observed in: CV (%) (G1:  $4.7 \pm 1.2$ , G2:  $8.4 \pm 1.2$ , G3:  $11.0 \pm 3.0$ ;  $p < 0.01$ ), MyAr (mm<sup>2</sup>) (G1:  $328.7 \pm 66.2$ , G2:  $376.7 \pm 21.9$ , G3:  $385.0 \pm 13.0$ ;  $p = 0.01$ ), LVEDP (mm Hg) (G1:  $13.1 \pm 1.5$ , G2:  $19.0 \pm 3.8$ , G3:  $23.6 \pm 5.8$ ;  $p < 0.01$ ),  $+dP/dt_{max}$  (mm Hg/seg / LVEDP, mm Hg) (G1:  $176.4 \pm 45.5$ , G2:  $89.6 \pm 20.1$ , G3:  $113.1 \pm 43.7$ ;  $p < 0.01$ ), and GLSS (%) (G1:  $-17.9 \pm 4.2$ , G2:  $-13.5 \pm 2.5$ , G3:  $-13.6 \pm 3$ ;  $p = 0.021$ ). GLSS correlated with CV and LVEDP and it evidenced a trend to correlate with a contractility index ( $+dP/dt_{max}$  mm Hg/s / LVEDP, mm Hg).

**Conclusions:** Altered GLSS in patients with SSAS and PEF expresses myocardial structural changes related to increase in CV, which is associated with enhanced LVEDP and probable myocardial contractile failure.

**Key words:** Severe Aortic Stenosis - Myocardium - Doppler Echocardiography - Strain Rate - Myocardial Biopsy

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:35-42. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i1.5340>

Recibido: 22/10/2014 - Aceptado: 19/11/2014

#### Dirección para separatas:

Dr. Alejandro Hita - Hospital Universitario Austral, Instituto de Cardiología - Juan Domingo Perón 1500 - (1629) Derqui, Pilar, Pcia. de Buenos Aires, Argentina - Tel. 54 11 4795-5299 - e-mail: ahita@cas.austral.edu.ar

## Abreviaturas

<b>CC</b>	Coefficiente de correlación	<b>G2</b>	Grupo 2
<b>+dP/dt<sub>máx</sub></b>	Derivada de la presión ventricular izquierda positiva	<b>G3</b>	Grupo 3
<b>-dP/dt<sub>máx</sub></b>	Derivada de la presión ventricular izquierda negativa	<b>HVI</b>	Hipertrofia ventricular izquierda
<b>EASG</b>	Estenosis aórtica sintomática grave	<b>IMVI</b>	Índice de masa ventricular izquierda
<b>FAM</b>	Fracción de acortamiento mesoparietal	<b>PFDVI</b>	Presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo
<b>FEy</b>	Fracción de eyección	<b>SGLS</b>	<i>Strain</i> global longitudinal sistólico
<b>FEyC</b>	Fracción de eyección conservada	<b>t<sub>50</sub></b>	Tiempo que transcurre desde que la presión del ventrículo izquierdo cae a un 50% de su valor inicial
<b>G1</b>	Grupo 1	<b>VC</b>	Volumen de colágeno
		<b>VI</b>	Ventrículo izquierdo

## INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente en los países desarrollados. En la toma de decisiones para indicar la cirugía se utilizan dos parámetros: síntomas y función ventricular expresada por fracción de eyección (FEy). Los pacientes con estenosis aórtica sintomática grave (EASG) presentan mayor mortalidad y requieren cirugía de recambio valvular a la brevedad. (1) La FEy es un parámetro con limitaciones para la evaluación de la función del ventrículo izquierdo (VI). (2-4) En este sentido, muchos pacientes con FEy conservada (FEyC) presentan alteración de la función longitudinal de sus fibras evaluadas por Doppler tisular. (5)

El estudio de la fibra miocárdica por técnica de *speckle tracking* ha demostrado que es útil para evaluar la función del VI, aun en presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). (6) El proceso adaptativo de la HVI en las valvulopatías presenta modificaciones en la estructura miocárdica, como el desarrollo de fibrosis; estos hallazgos son de aparición temprana en la evolución y condicionan el pronóstico alejado. (7, 8)

Nuestra hipótesis es que la alteración del *strain* global longitudinal sistólico (SGLS) se correlacionaría con cambios en la histoarquitectura miocárdica y podría detectar compromiso temprano del estado contráctil en pacientes con FEyC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Población

Se incorporaron 26 pacientes consecutivos (edad promedio  $\pm$  desviación estándar: 67,7  $\pm$  11 años; 53% masculino), con estenosis aórtica sintomática, definida por angina, síncope o disnea en reposo y/o ejercicio, y grave, definida por ecocardiografía Doppler (área valvular < 1 cm<sup>2</sup>, gradiente medio > 40 mm Hg) con FEy > 50%, derivados al Hospital Universitario Austral para reemplazo de válvula aórtica. A todos los pacientes se les realizó en el preoperatorio un estudio hemodinámico y un ecocardiograma Doppler. Durante el acto quirúrgico se tomó una muestra de la cara anterolateral del VI para biopsia.

Se excluyeron los pacientes con miocardiopatías u otras valvulopatías asociadas.

Se definieron tres grupos de pacientes de acuerdo con la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (PFDVI) determinada por estudio hemodinámico, < 15 mm Hg o  $\geq$  15 mm Hg, (9) con la presencia de enfermedad coronaria (toda lesión de vaso coronario principal con una obstrucción

$\geq$  50%): grupo 1 (G1, n = 8; PFDVI < 15 mm Hg), que denominaremos HVI compensada sin lesión coronaria; grupo 2 (G2, n = 7; PFDVI  $\geq$  15 mm Hg), que denominaremos HVI descompensada sin enfermedad coronaria, y grupo 3 (G3, n = 11), que denominaremos HVI descompensada con lesión coronaria.

### Protocolo de estudio

Estudio ecocardiográfico: se realizaron una ecocardiografía y un análisis del SGLS con *speckle tracking* con equipo Vingmed VIVID 7 (GE Vingmed, Milwaukee, WI, USA) y transductor de 3,5 MHz. Las mediciones se realizaron de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. (10)

Se calcularon la fracción de acortamiento del VI, el volumen del VI y la FEy (por el método de Simpson). (10) Se determinó la fracción de acortamiento mesoparietal (FAM) (11) y se normalizó por el estrés meridional de fin de sístole. (12) El área valvular aórtica se calculó por la ecuación de continuidad y los gradientes acorde a la ecuación de Bernoulli modificada (4V<sup>2</sup>).

La masa ventricular izquierda se calculó según la Sociedad Americana de Ecocardiografía y se obtuvo el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) considerando incremento un valor  $\geq$  115 g/m<sup>2</sup> en el hombre y de  $\geq$  95 g/m<sup>2</sup> en la mujer. (13)

La evaluación del SGLS se realizó con ecografía bidimensional, imagen de *speckle tracking* con escala de grises, en vistas de 2, 3 y 4 cámaras en eje largo apical con *frame rate* mayor de 50 cuadros/seg. (14) Se aplicó la fórmula lagrangiana (L2L<sub>0</sub>/L<sub>0</sub>) para el cálculo del *strain*. (15) Para su cuantificación se utilizó el *software* de GE (EchoPAC versión 7.0.0, General Electric Vingmed). Se trazó, según lo descrito en la bibliografía, el contorno endocárdico manualmente al final de la sístole y luego, automáticamente, el *software* define en forma concéntrica la región de interés. (16)

Para el análisis del *strain*, cada toma apical se divide en seis segmentos y el SGLS se calcula a partir del promedio de los 18 segmentos.

### Consideraciones éticas

Todos los pacientes fueron informados y aceptaron su participación mediante firma de consentimiento escrito (Comité de Ética del Hospital Universitario Austral acorde a la declaración de Helsinki de 1975 revisada en 1983).

### Estudio hemodinámico

Previo a la cirugía se realizó un estudio hemodinámico con registro de la presión intraventricular izquierda y del gradiente aorta/VI. Las presiones se grabaron en un sistema computarizado Polígrafo Philips (Xper Information System XIMs Version 1.2.0.1474) conectado a un transductor de

presión Edwards Life Science. Se determinaron la presión en la arteria aorta, la presión sistólica del VI (mm Hg) y la presión de fin de diástole del VI (PDFVI, mm Hg). Se calcularon además la velocidad máxima de ascenso de la presión intraventricular izquierda ( $+dP/dt_{\text{máx}}$ , mm Hg/seg), la inversa de la pendiente de la recta que surge de aplicar el Ln a la ecuación de caída exponencial de la presión ventricular durante el período de relajación isovolúmica ( $\tau$  en ms) y el tiempo que transcurre desde que la presión del VI cae a un 50% de su valor inicial ( $t_{50}$ ), tomando como valor inicial de presión ventricular el correspondiente al momento de la  $-dP/dt_{\text{máx}}$ .

Se calculó como índice de estado contráctil el cociente entre la máxima velocidad de ascenso de la presión intraventricular izquierda ( $+dP/dt_{\text{máx}}$ , mm Hg/seg) y la PFDVI. (17)

La función diastólica se evaluó en sus dos componentes: relajación y rigidez miocárdica. Para evaluar la relajación isovolúmica se calculó el tiempo desde que la presión ventricular cae a un 50% de su valor inicial ( $t_{50}$ ), tomando como valor inicial de presión ventricular el correspondiente al momento de la  $-dP/dt_{\text{máx}}$ . La rigidez miocárdica se evaluó considerando el cociente entre la presión y el diámetro de fin de diástole del VI.

### Determinación de colágeno y morfometría

Durante la cirugía se tomaron muestras para biopsia de la cara anterolateral del VI, las cuales se fijaron en formol *buffer* al 10% a temperatura ambiente y se incluyeron en parafina. Se realizaron cortes seriados de  $5 \mu\text{m}$  y se tiñeron con hematoxilina-eosina y con Picosirius red para cuantificar el colágeno intersticial y con rodamina para calcular el área de los miocitos (WGA# RL-1022, Vector Laboratories, Burlingame, CA).

Las áreas de sección transversal de los miocitos teñidos con rodamina-lectina se midieron con analizador de imágenes (Image Pro Plus 6.0, Media Cybernetics, Inc, Silver Spring, Md) previa captura con un microscopio de fluorescencia (Olympus BX61) con cámara digital acoplada. Se midieron de rutina al menos 80 cortes de sección transversal de los miocitos. (18)

En los cortes efectuados con técnica de Pricosirius red, el depósito de colágeno intersticial se midió utilizando el mismo sistema de imagen digital descripto. El porcentaje de volumen de colágeno de cada región se calculó adicionando las áreas de colágeno correspondientes y dividiéndolas por el número de áreas de miocitos, más las áreas de tejido colágeno, como fuera previamente descripto por los autores. (18)

### Análisis estadístico

La variabilidad intraobservador e interobservador del cálculo del SGLS se determinó mediante el coeficiente de variación, que fue de 5,4% y 6,2%, respectivamente. Se promediaron las mediciones de tres latidos. Las variables discretas se expresaron como frecuencias y porcentajes y las variables continuas, como media y sus respectivas desviaciones estándar. En las variables cualitativas se buscó la presencia de asociación a través de la prueba de chi cuadrado con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher. Para las variables continuas independiente se aplicaron la prueba de la *t* de Student para datos no apareados o el Wilcoxon *rank sum test*, según correspondiera. Se analizó la presencia de correlación entre variables continuas con el coeficiente de correlación de Spearman. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ . Mediante un análisis de curva ROC se determinó un punto de corte del *strain* longitudinal sistólico para predecir la presencia de hipertrofia descompensada.

## RESULTADOS

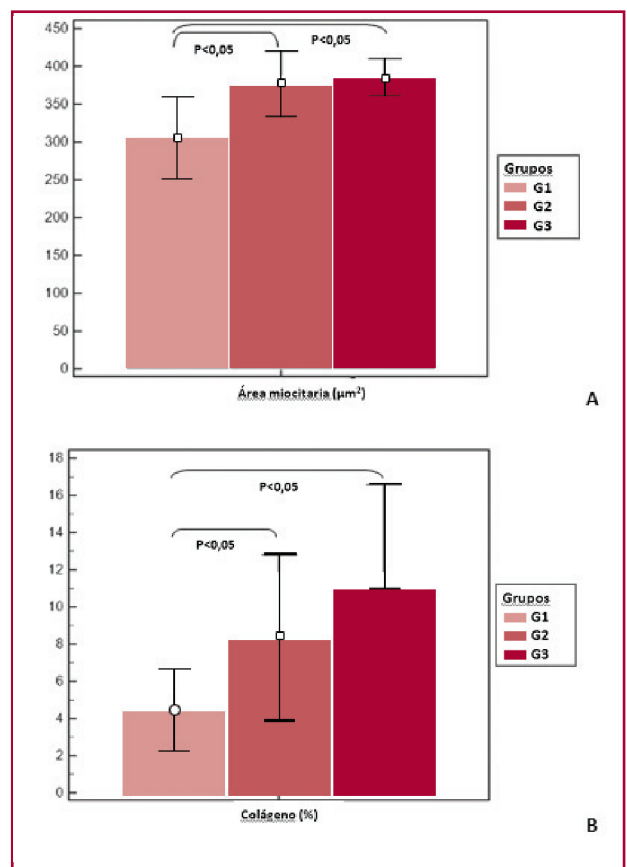
### Estructura y función cardíaca

#### Biopsia endomiocárdica

Se observaron diferencias entre grupos en la estructura histológica tanto en el área miocitaria como en el volumen de colágeno ( $p < 0,01$ ). El IMVI fue equivalente en todos los grupos (concepto cuantitativo de hipertrofia); sin embargo, en el análisis morfométrico se observó que la hipertrofia compensada (G1) tenía un área miocitaria menor que los grupos descompensados G2 y G3 ( $p < 0,05$ ) (Figura 1 A). Los grupos descompensados mostraron un incremento mayor del volumen de colágeno (VC) en relación con el compensado a pesar de un IMVI equivalente ( $p < 0,05$ ), aspecto que refuerza el concepto cualitativo de hipertrofia en virtud de la diferencia en la estructura para equivalente índice de masa (Figura 1 B).

#### Función diastólica

Se utilizó la PFDVI como corte para separar las poblaciones en hipertrofia compensada *versus* descompensa-



**Fig. 1. A.** Diferencias de área miocitaria entre grupos. **B.** Diferencias de volumen de colágeno expresado en porcentaje entre grupos (\* $p < 0,05$  G1 (hipertrofia compensada) vs. G2 (hipertrofia descompensada sin enfermedad coronaria) y G3 (hipertrofia descompensada con enfermedad coronaria)).

da acorde a Peterson y colaboradores. (9) La diferencia de presión entre los grupos en ausencia de cambios de los diámetros diastólicos expresaría un incremento de la rigidez miocárdica en los pacientes con HVI descompensada (G2 y G3;  $p < 0,02$ ).

El incremento de la PFDVI se relacionó con los cambios de estructura, observándose una correlación con el incremento del VC [coeficiente de correlación (CC) de 0,97;  $p < 0,001$ ]. Todos nuestros pacientes mostraron afectación de la relajación miocárdica expresada por la alteración del  $\tau_{50}$ , sin diferencias entre los grupos (Tabla 1).

### Función sistólica

Todos los grupos presentaban una FEy en rangos de normalidad (véase Tabla 1), sin diferencias en el IMVI, la FAM basal y normalizada por estrés parietal ni en la presión de fin de sístole del ventrículo izquierdo por hemodinamia, sugiriendo ausencia de disfunción sistólica en base a estas variables.

Dos parámetros sensibles para detectar alteraciones de la función sistólica, uno hemodinámico [ $+dP/dt_{\text{máx}}$  (mm Hg/seg) normalizada por la PFDVI (mm Hg)] normalizado por precarga en virtud de ser un índice modificable por ella, y otro ecocardiográfico (SGLS), mostraron compromiso más marcado en los grupos hipertrofia descompensada G2 y G3 en relación con el grupo compensado G1 ( $p < 0,05$ ).

El SGLS fue normalizado para todos los grupos por las variables precarga (diámetro de fin de diástole), poscarga (estrés meridional de fin de sístole) y volumen latido de descarga sistólica del VI, variables que pueden modificar el SGLS sin ser manifestación de falla contráctil. (19-21) Según puede verse en la Tabla 1, la ausencia de diferencias estadísticas entre grupos en las tres variables referidas sugiere que las alteraciones del SGLS serían secundarias a las alteraciones de estructura y función del miocardio.

Las modificaciones del valor SGLS absoluto mostraron correlato con la PFDVI (CC -0,59;  $p < 0,05$ ) y con el volumen de colágeno (CC -0,44;  $p < 0,05$ ). Asimismo, se observó una tendencia en la correlación entre SGLS y la  $+dP/dt_{\text{máx}}$  (mm Hg/seg) normalizada por la PFDVI (mm Hg) con un CC de -0,71 ( $p = 0,06$ ), que no alcanzó significación estadística, probablemente debido al escaso número de pacientes incluidos.

Un valor de SGLS  $< -13,2\%$  discriminó HVI compensada *versus* descompensada con un área bajo la curva ROC de 0,77 ( $p = 0,01$ ), con una sensibilidad del 43,75% y una especificidad del 100% (Figura 2).

### DISCUSIÓN

El incremento del estrés parietal gatilla HVI como respuesta compensadora. Esta hipertrofia evoluciona con cambios cuantitativos (incremento de la masa) y cambios cualitativos (modificaciones de la estructura). En nuestro trabajo, los cambios cualitativos se produjeron sin diferencias en el IMVI entre grupos;

como expresara Karl Weber, “no es la cantidad, sino más bien la calidad del miocardio lo que distingue una cardiopatía hipertensiva de la hipertrofia adaptativa de un atleta”. (22)

Dentro de estos cambios, la fibrosis suele ser un hallazgo temprano en la evolución de una estenosis aórtica sintomática aun con FEyC y forma parte del proceso de progresión de la hipertrofia compensada a la falla miocárdica, (7) impactando en forma significativa en el estado clínico, así como en la sobrevida a largo plazo luego del remplazo valvular aórtico. (8)

Nuestros pacientes tenían una FEy normal, pero es conocido que este índice está sujeto a sufrir variaciones dependientes, entre otras variables, de la geometría de la cámara, la poscarga y el incremento de la masa. (1-3) La FEy es más precisa para evaluar la función de cámara que la función ventricular, dado que expresa en forma predominante la función radial del miocardio y es menos afectada por las anomalías del subendocardio. (23) Un índice más específico de evaluación de función ventricular en presencia de hipertrofia, la FAM, (24) fue normal en todos nuestros grupos, aun luego de normalizada por estrés parietal. Este comportamiento podría obedecer a que se aplicó en una población de pacientes con FEy normal y con un estrés de fin de sístole que no superó las 120 kdynas/cm<sup>2</sup>, valor de corte para considerar inadecuada una HVI para algunos autores (12) y plantea la inquietud de no descartar disfunción miocárdica, en esta población de pacientes, solo por la normalidad de la FEy e incluso de la FAM.

Otros dos parámetros que detectan falla contráctil del miocardio, incluso en estenosis aórtica, (6) uno hemodinámico, la  $+dP/dt_{\text{máx}}$ , (25) normalizada por PFDVI, y otro ecocardiográfico, el SGLS, (26) confirmaron el compromiso de la función sistólica especialmente en los grupos descompensados y serían herramientas de utilidad para caracterizar cambios sutiles de la función.

Este compromiso miocárdico y los cambios estructurales comprometen inicialmente y en forma principal al subendocardio, (27) afectando la función longitudinal que no es bien evaluada por la FEy y sí por otros índices, como el desplazamiento lateral del anillo mitral por ecocardiografía en modo M y/o Doppler tisular o el *strain* longitudinal sistólico. (28)

Otros trabajos han descripto las alteraciones del *strain* en la estenosis aórtica grave tanto asintomática como sintomática con FEyC, (5, 6, 29) pero el concepto más importante, a nuestro entender, es demostrar que dicha alteración del SGLS representa compromiso estructural del miocardio correlacionado con cambios de la función sistodiastólica. En este sentido, es necesario poner en evidencia que otras variables, más allá de la contractilidad miocárdica y la fibrosis, que pueden alterar el comportamiento del parámetro SGLS no son responsables en la modificación de dicho valor. Demostramos que los factores más importantes que influyen en la modificación de la variable *strain*, precarga, poscarga y volumen latido sistólico, no fueron responsables de su modificación, jerarquizando

**Tabla 1.** Características clínicas, hemodinámicas, ecocardiográficas y de la histología miocárdica en los 26 pacientes incluidos en los tres grupos clasificados

VARIABLES CLÍNICAS	G1	G2	G3	p
Edad, años	68 ± 12	64,14 ± 9,92	71 ± 11,59	ns
Sexo, masc/fem	2 / 5	3 / 4	9 / 3	
PAS	119,71 ± 22,84	125,14 ± 5,87	132 ± 9,03	ns
Clase funcional NYHA por angor				
II	3	3	1	
III	1	1	2	
IV				
Clase funcional NYHA por disnea				
II	3	6	4	
III	3		3	
IV				
Angina	4	4	3	ns
Disnea	6	6	7	ns
Síncope	0	1	1	ns
<b>Cateterismo cardíaco</b>				
PFSVI	202,5 ± 19,46	211,28 ± 40,47	193,16 ± 24,37	ns
PFDVI	13,17 ± 1,5	19 ± 3,89	23,7 ± 5,8	< 0,01
+dP/dt <sub>máx</sub> mm Hg/seg	2.230,75 ± 493,03	1.830,28 ± 346,98	2.231,65 ± 313,02	0,07
+dP/dt <sub>máx</sub> mm Hg/seg, normalizada por PFDVI, mm Hg	176,4 ± 45	89,64 ± 20	113,17 ± 41	< 0,01
t <sub>50</sub>	24,99 ± 2,41	32,66 ± 5,96	32,52 ± 8,85	ns
<b>Histología miocárdica</b>				
Área de miocitos, mm <sup>2</sup>	328,7 ± 66	376,7 ± 21,9	385,05 ± 13	< 0,01
Volumen de colágeno, %	4,77 ± 1,27	8,40 ± 1,27	11,05 ± 3,08	< 0,01
<b>Ecocardiografía</b>				
Fracción de eyección, %	75,71 ± 5,93	64 ± 6,03	66,72 ± 10,65	0,04
Diámetro de fin de sístole, mm	29,74 ± 6,26	26,33 ± 5,39	33,37 ± 8,06	ns
Diámetro de fin de diástole, mm	49,31 ± 5,29	48,16 ± 5,15	52,75 ± 4,15	ns
Presión de fin de diástole, mm Hg/diámetro de fin de diástole, mm	0,27 ± 0,01	0,39 ± 0,06	0,44 ± 0,11	< 0,02
Índice de masa miocárdica, g/m <sup>2</sup>	198 ± 85	162 ± 43	209 ± 42	ns
Estrés meridional de fin de sístole, kdinas/cm <sup>2</sup>	42,54 ± 22,03	37,7 ± 14,98	51,67 ± 24,15	ns
FAM, %	14,15 ± 3,95	14,96 ± 2,7	13,48 ± 4,35	ns
FAM/estrés	18,68 ± 0,83	18,86 ± 0,56	18,05 ± 1,04	ns
Área valvular aórtica, cm <sup>2</sup>	0,77 ± 0,26	0,45 ± 0,07	0,74 ± 0,15	ns
Gradiente aórtico medio, mm Hg	52,74 ± 18,87	66,83 ± 10,83	48,36 ± 9,42	< 0,05
Gradiente aórtico pico, mm Hg	89,28 ± 26,32	103,66 ± 15,06	80,09 ± 16,1	0,07
Strain global longitudinal pico preoperatorio, %	-17,73 ± 4,57	-13,4 ± 3,04	-13,58 ± 3,13	< 0,05
Volumen latido de descarga sistólica	42,49 ± 9,91	38,98 ± 8,50	41,76 ± 9,03	ns

G1: Grupo 1. G2: Grupo 2. G3: Grupo 3. NYHA: New York Heart Association. PAS: Presión arterial sistólica. PFSVI: Presión de fin de sístole del ventrículo izquierdo. PFDVI: Presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo. +dP/dt: Derivada de la presión ventricular izquierda positiva. t<sub>50</sub>: Tiempo que transcurre desde que la presión del ventrículo izquierdo cae a un 50% de su valor inicial. FAM: Fracción de acortamiento mesoparietal. ns: No significativo.

al compromiso estructural y contráctil del miocardio como responsable.

Encontramos correlación entre los cambios de función y estructura con una correlación lineal entre

la alteración del *strain* y el volumen de colágeno, sugestivo de que los cambios en la estructura condicionan cambios en la función (aun en pacientes con FEyC). Las modificaciones del SGLS (una vez excluidas las

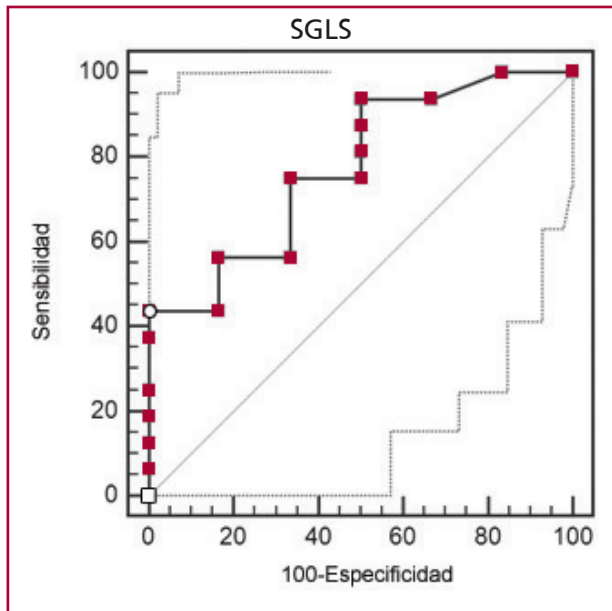


Fig. 2. Área bajo la curva ROC que demuestra la sensibilidad y la especificidad del punto de corte de -13,2% de *strain* global longitudinal sistólico (SGLS).

variables confundidoras) y su correlación con la PFDVI y el volumen de colágeno, junto con la tendencia a una asociación con la  $+dP/dt_{\text{máx}}$  (mm Hg/seg) normalizada por la PFDVI (mm Hg), sugieren que las alteraciones observadas en él tendrían una base estructural con incremento del VC y un comportamiento funcional relacionado con la presión de fin de diástole y el estado contráctil.

Diferentes trabajos han descrito la asociación entre la alteración del *strain* en pacientes con estenosis aórtica sintomática y su impacto con incremento del riesgo y de eventos clínicos en el seguimiento alejado. (5) Lancellotti y colaboradores estudiaron pacientes con estenosis aórtica asintomática y observaron que un SGLS  $< -15,9\%$  (30) fue un marcador pronóstico de evolución adversa. En nuestros pacientes, el grupo compensado presentó valores superiores a dicho punto de corte, mientras que en los grupos descompensados con enfermedad coronaria y sin ella los valores fueron de  $-13,5\%$  y  $-13,6\%$ , respectivamente, y un valor de corte de  $-13,2\%$  separaba a los pacientes con HVI compensada de los pacientes con HVI descompensada con alta especificidad. Lafitte y colaboradores (5) describen una población de pacientes con estenosis aórtica grave en los que un valor de corte del *strain* longitudinal del *septum* basal  $< -13\%$  identificaba a una subpoblación de pacientes con evolución adversa y una tasa mayor de eventos.

La normalización del SGLS en el seguimiento posoperatorio alejado luego del remplazo valvular ha sido demostrada por varios investigadores, (31) y en nuestra experiencia este comportamiento al año del remplazo valvular solo fue observado en el grupo compensado. Por último, la correlación entre el grado de fibrosis y las

alteraciones del *strain* ha sido descripta por otros autores (32) y por nuestro propio grupo, (33) así como su normalización luego del remplazo valvular aórtico. (34)

### Impacto clínico

Dado que la estenosis aórtica sintomática es la valvulopatía más prevalente que compromete a grupos etarios añosos (mortalidad en octogenarios del 9% en el remplazo valvular aórtico puro en los mejores centros del mundo), (35) en los que es difícil jerarquizar los síntomas (36) y que la FEy presenta limitaciones en la evaluación de la función miocárdica, es importante identificar otros marcadores de riesgo para mejorar la estratificación y la toma de decisiones.

### CONCLUSIONES

Las alteraciones del SGLS en pacientes con EASG y FEyC es expresión de alteraciones estructurales del miocardio relacionadas con el incremento del volumen de colágeno, asociado con un aumento de la presión de fin de diástole y probablemente con falla miocárdica contráctil.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

- Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2141-e51. <http://doi.org/c7ncbf>
- Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:195-202. <http://doi.org/ffkqr6>
- Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:914-21. <http://doi.org/ffkqr6>
- Palmon LC, Reichek N, Yeon SB, Clark NR, Brownson D, Hoffman E, et al. Intramural myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy with normal pump function. *Circulation* 1994;89:122-31. <http://doi.org/xsk>
- Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, De Maria A, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:414-9. <http://doi.org/cr83pv>
- Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J* 2009;30:3037-47. <http://doi.org/cpwvg9>
- Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003;107:984-91. <http://doi.org/bvxstf>
- Milano AD, Faggian G, Dodonov M, Golia G, Tomezzoli A, Bortolotti U, et al. Prognostic value of myocardial fibrosis in patients with severe aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:830-7. <http://doi.org/fzd789>
- Peterson KL, Tsuji J, Johnson A, Di Donna J, LeWinter M. Diastolic left ventricular pressure-volume and stress-strain relations in patients with valvular aortic stenosis and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1978;58:77-89. <http://doi.org/xsm>

10. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67. <http://doi.org/xsn>
11. Shimizu G, Zile MR, Blaustein AS, Gaasch WH. Left ventricular chamber filling and midwall fiber lengthening in patients with left ventricular hypertrophy: overestimation of fiber velocities by conventional midwall measurements. *Circulation* 1985;71:266-72. <http://doi.org/bw83fh>
12. Sernerri GG, Modesti PA, Boddi M, Cecioni I, Paniccia R, Coppo M, et al. Cardiac growth factors in human hypertrophy: relations with myocardial contractility and wall stress. *Circ Res* 1999;85:57-67. <http://doi.org/xsp>
13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63. <http://doi.org/b92m9w>
14. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1247-53. <http://doi.org/d727q3>
15. Langeland S, D'Hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijmens B, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 2005;112:2157-62. <http://doi.org/d6wnf5>
16. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:234-43. <http://doi.org/c66bxd>
17. Little WC. The left ventricular  $+dP/dt_{max}$  in diastolic volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 1985;56:808. <http://doi.org/xsq>
18. González GE, Seropian IM, Krieger ML, Palleiro J, López Verrilli MA, Gironacci MM, et al. Effect of early versus late AT<sub>1</sub> receptor blockade with losartan on postmyocardial infarction ventricular remodeling in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H375-86. <http://doi.org/b5s4kn>
19. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H792-9.
20. Iida N, Seo Y, Ishizu T, Nakajima H, Atsumi A, Yamamoto M, et al. Transmural compensation of myocardial deformation to preserve left ventricular ejection performance in chronic aortic regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:620-8.
21. Marciniak A, Sutherland GR, Marciniak M, Claus P, Bijmens B, Jahangiri M. Myocardial deformation abnormalities in patients with aortic regurgitation: a strain rate imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:112-9. <http://doi.org/fkpts3>
22. Weber KT. Cardioreparation in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2001;38(part 2):588-91. <http://doi.org/xst>
23. Maciver DH, Townsend M. A novel mechanism of heart failure with normal ejection fraction. *Heart* 2008;94:446-9. <http://doi.org/d82kbn>
24. Ballo P, Mondillo S, Guerrini F, Barbati R, Picchi A, Focardi M. Midwall mechanics in physiologic and hypertensive concentric hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:418-27. <http://doi.org/b98wjn>
25. Katz AM. Regulation of myocardial contractility 1958-1983: An odyssey. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:42-51. <http://doi.org/bfgq4c>
26. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H792-9.
27. Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, Milting H, Gao F, Kassner A, et al. Inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation* 2005;112:1136-44. <http://doi.org/ckpvvn>
28. Takeda S, Rimington H, Smeeton N. Chambers long axis excursion in aortic stenosis. *Heart* 2001;86:52-6. <http://doi.org/fm8hkq>
29. Dal Bianco JP, Khanderia BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP. Management of asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1279-92. <http://doi.org/dmft9f>
30. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC, et al. A risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart* 2010;96:1364e1371.
31. Rost C, Korder S, Wasmeier G, Wu M, Klinghammer L, Flachskampf FA, et al. Sequential changes in myocardial function after valve replacement for aortic stenosis by speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:584-9. <http://doi.org/dgbt2m>
32. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2009;120:577-84. <http://doi.org/dg5td5>
33. Hita A, Baratta SJ, Donato M, Chejtman D, Morales C, Costantini R, et al. Study of the ventricular function and its correlation with morphometry in patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J* 2012;33(Abstr Suppl):569.
34. Poulsen SH, Sogaard P, Nielsen-Kudsk JE, Egeblad H. Recovery of left ventricular systolic longitudinal strain after valve replacement in aortic stenosis and relation to natriuretic peptides. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:877-84.
35. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal R, Pai R. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2111-5. <http://doi.org/cg76zs>
36. Malouf J, Le Tourneau T, Pellikka P, Sundt T, Scott C, Schaff H, et al. Aortic valve stenosis in community medical practice: Determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1421-7. <http://doi.org/xsw>