- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.234.191 Sun, 28 Apr 2024, 01:50:38

Stenosi aortica severa asintomatica: intervento chirurgico sempre? Il parere del cardiologo

Sara Mandorla

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Calai, Gualdo Tadino (PG)

Key words:
Aortic stenosis; Aortic valve replacement; Natural history.

Aortic valve replacement is the effective treatment for symptomatic aortic stenosis. On the other hand, there is some lack of agreement about the optimal timing of surgery in asymptomatic patients. We support the opinion that survival of asymptomatic patients with aortic stenosis is excellent without surgery. At present even if surgical mortality can be minimized, the combined risk of surgery and late complications of a prosthesis exceed the possibility of preventing sudden death and prolonging survival in all asymptomatic patients.

It may be useful to identify asymptomatic patients at high risk of sudden death, with abnormal response to exercise, or with left ventricular systolic dysfunction or excessive hypertrophy for early surgery. In the future, when surgical techniques and techniques for the preservation of biological valve are improved, or the risk of thromboembolism associated with mechanical prostheses is reduced, and the freshly harvested matched homografts become more widely available, the indications for aortic valve replacement will be extended to patients with hemodynamically severe aortic valve disease, in the absence of symptoms or left ventricular dysfunction.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (11): 1231-1235)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 12 settembre 2001; accettato il 17 settembre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Sara Mandorla

Unità Operativa di Cardiologia Ospedale Calai Piazza dell'Ospedale 06023 Gualdo Tadino (PG) E-mail: sara.mandorla@libero.it

La stenosi aortica può essere causata dalla malattia reumatica, da un'aorta bicuspide e, in epoca attuale, più frequentemente in Europa e nel Nord America, da un processo di degenerazione e calcificazione dei lembi valvolari.

Dati epidemiologici pubblicati in letteratura ci dicono che il 25% della popolazione con età > 65 anni è portatore di una sclerosi aortica emodinamicamente non significativa, ma comunque associata ad un significativo rischio indipendente di mortalità cardiovascolare[1], che il 3% della popolazione di età compresa tra 75 e 86 anni è portatore di una stenosi aortica critica e il 5% di una forma moderata[2]. La metà circa dei casi è asintomatica.

La tabella I riporta i criteri per la quantificazione della stenosi aortica.

In merito al trattamento chirurgico della stenosi aortica, le linee guida suggeriscono il seguente atteggiamento: "dato che non esiste terapia medica efficace, né la valvuloplastica percutanea può essere considerata un'alternativa accettabile, la sostituzione valvolare aortica deve essere considerata la scelta terapeutica per tutti i pazienti anziani i cui sintomi sono causati dalla stenosi aortica. L'intervento di sostituzione valvolare è tecnicamente possibile in tutte le età, ma la decisione deve basarsi su molti aspetti, comprese le preferenze e le aspettative del paziente"[3].

La prevalenza di questa patologia nella popolazione anziana, da una parte, e la necessità di una corretta allocazione delle limitate risorse dall'altra, pongono il problema di una corretta definizione dei pazienti che si possono giovare di procedure aggressive e costose, che in altre situazioni potrebbero rivelarsi superflue o addirittura dannose.

Nel caso di stenosi aortica sintomatica con normale funzione contrattile ventricolare, l'indicazione all'intervento cardiochirurgico è l'unica soluzione in termini di efficacia e appropriatezza. I risultati clinici dopo intervento sono eccellenti e la sopravvivenza relativa dopo intervento per pazienti di età > 65 anni è addirittura migliore rispetto a quelli di età < 65 anni[4]. D'altro canto, solo il 50% di pazienti sintomatici per stenosi aortica severa che rifiutano l'intervento sopravvive a 2 anni e il 20% a 5 anni[5].

Il problema che viene invece posto in questa controversia è se anche i pazienti con stenosi aortica severa, ma asintomatici, debbano essere sottoposti a trattamento cardiochirurgico o se invece questa procedura e le conseguenze legate alla protesi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.234.191 Sun, 28 Apr 2024, 01:50:38

Tabella I. Criteri per la classificazione della stenosi valvolare aortica.

	AVA (cm^2)	AVA/m^2
Stenosi aortica lieve	> 1.5	> 0.9
Stenosi aortica moderata	> 1-1.5	> 0.6-0.9
Stenosi aortica severa	≤ 1	≤ 0.6

AVA = area valvolare aortica.

non rappresentino ancora un rischio eccessivo e non sia più utile un attento follow-up medico fino all'insorgenza dei sintomi.

L'intervento cardiochirurgico di sostituzione valvolare aortica e le protesi meccaniche sono ancora gravati da una mortalità e morbilità non trascurabili, come dimostrano i risultati recentemente pubblicati, relativi ad un follow-up postoperatorio (mediana 10 anni) di 424 pazienti sottoposti a sostituzione valvolare aortica[6]. Durante l'osservazione vengono registrati 166 decessi, di cui 61 correlabili con la protesi; 242 pazienti presentano 583 complicanze riferibili alla protesi, delle quali 171 sono episodi di tromboembolismo in 96 pazienti e 329 sono episodi di sanguinamento in 164 pazienti. L'incidenza complessiva di tromboembolismo è del 4.4%/pazienti/anno, di eventi embolici maggiori 0.5%/pazienti/anno. L'incidenza di episodi emorragici complessivi e maggiori è dell'8.5%/pazienti/anno e dello 0.6%/pazienti/anno, rispettivamente. L'incidenza di un evento fatale o maggiore è dell'1.1%.

L'articolo è commentato da un editoriale di Braunwald[7] che sottolinea come la morbilità e mortalità protesica siano ancora importanti e siano legate fondamentalmente all'effetto trombogeno delle protesi meccaniche attuali e alla necessità dell'anticoagulazione. Solo in futuro, quando insieme al miglioramento delle tecniche chirurgiche, sarà più diffuso l'uso delle protesi biologiche, ne sarà migliorata la conservazione e la durata e sarà più diffuso l'uso degli homograft, si potrà pensare di estendere la correzione cardiochirurgica a pazienti con stenosi aortica severa, senza sintomi e senza disfunzione ventricolare sinistra. Nel frattempo "we are still sailing between Scilla of deferring surgery for too long and risking irreversible left ventricular damage and sudden death and the Charibdas of operating to early and subjecting the patient to early risk of operation and later risk resulting from prosthetic valves"[7].

L'ampia discussione sul trattamento della stenosi aortica severa asintomatica e la conseguente diversità di comportamento dei medici derivano da: 1) un'ampia variabilità del quadro clinico di pazienti con parametri emodinamici indicativi di stenosi aortica severa, 2) un'ampia sovrapposizione in termini di severità emodinamica tra le due popolazioni di pazienti con stenosi aortica sintomatici e non, e 3) un riscontro di sintomi in pazienti con un'ostruzione considerata tradizionalmente non severa.

Nella valutazione dello stato clinico di pazienti anziani, è opportuno ricordare che oltre ai sintomi classici quali sincope, insufficienza cardiaca, angina, vanno ricercati anche segni più sfumati della malattia o meno tipici, più subdoli e dunque più insidiosi, che possono essere correlati con la valvulopatia, quali l'autolimitazione dell'attività per dispnea da sforzo, le turbe dell'umore e del sonno, turbe digestive, vertigini, astenia, difetti cognitivi. Infine va verificato con attenzione se coesistono altre patologie, quali insufficienza respiratoria e vasculopatia cerebrale che possono essere causa dei disturbi riferiti o pesare nella stratificazione dell'eventuale rischio cardiochirurgico.

Diversi lavori in letteratura suggeriscono un trattamento di tipo conservativo della malattia ed un attento, ravvicinato, follow-up clinico.

Lo studio sulla storia naturale di un'ampia casistica della Mayo Clinic con stenosi aortica significativa (Vmax al Doppler > 4 m/s)[8] ha dimostrato che solo un terzo di pazienti diviene sintomatico entro 2 anni; che l'incidenza di morte per causa cardiaca è del 3%; che la morte improvvisa è rara (2%) e preceduta da sintomi con una latenza di 2-5 mesi. Pazienti non operati hanno una curva di sopravvivenza a 4 anni sovrapponibile a quella della popolazione generale, omogenea per sesso ed età; la mortalità a 20 mesi di follow-up di pazienti non operati è del 2.7%, significativamente inferiore al 6.7%, riscontrato nel gruppo sottoposto a intervento correttivo chirurgico.

In realtà molte critiche sono state fatte a questo studio che è retrospettivo e non randomizzato, soprattutto per la discutibile valutazione della mortalità nel gruppo dei non operati (alcuni casi di morte sono stati esclusi da un possibile rapporto con la stenosi aortica). Va detto infine che lo studio è stato condotto oltre 15 anni fa e che i dati riferiti alla mortalità operatoria sono difficilmente trasferibili nella realtà attuale, caratterizzata da notevoli miglioramenti della tecnica chirurgica e delle protesi usate.

Al di là di queste critiche, il dato importante emerso da questo studio è che la morte improvvisa è relativamente rara e preceduta da sintomi, che la probabilità di rimanere liberi da eventi cardiaci a 2 anni di follow-up è molto elevata (75%), e che la progressione clinica della malattia è ingravescente dal momento della comparsa dei sintomi.

Braunwald[9] commentò l'articolo con un provocatorio editoriale in cui asseriva che la principale causa di morte improvvisa in pazienti con stenosi aortica asintomatica era l'intervento cardiochirurgico.

Un altro importante contributo per la definizione dell'atteggiamento clinico (conservativo o interventistico) più appropriato in pazienti con stenosi aortica severa e asintomatica è stato fornito da due studi prospettici osservazionali, pubblicati recentemente in letteratura. Il primo di Otto et al.[10] è stato condotto su 123 pazienti osservati per un periodo medio di 2.5 anni, durante il quale non vengono documentati casi di morte

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.234.191 Sun, 28 Apr 2024, 01:50:38

improvvisa. Una velocità in aorta > 4 m/s è una variabile indipendente indicativa di un outcome clinico sfavorevole a breve termine: infatti solo 21% dei pazienti con questo dato emodinamico rimane libero da eventi clinici (sostituzione valvolare o morte) al termine del follow-up. Altri indicatori di outcome clinico sono stati, oltre alla velocità massima in aorta, l'area valvolare basale, lo stato funzionale basale e la variazione nel tempo dei seguenti parametri emodinamici: riduzione di area valvolare di 0.1 cm^2/anno; aumento del Vmax di 0.3 m/s/anno; aumento del gradiente medio di 7 mmHg/anno.

L'età non è una variabile predittiva di outcome. Viene riscontrata un'ampia sovrapposizione di parametri emodinamici in pazienti sintomatici e non. L'indicazione all'intervento viene posta, in ordine di frequenza, sulla base dei seguenti reperti clinici: ridotta tolleranza allo sforzo, scompenso cardiaco, angina, sincope, stenosi aortica asintomatica severa, bypass aortocoronarico (CABG) con moderata stenosi aortica. I pazienti che presentano una rapida progressione della malattia vanno sottoposti a intervento alla prima comparsa dei sintomi.

È utile riportare l'opinione di un autore a proposito dell'indicazione alla correzione cardiochirurgica sulla base di parametri emodinamici[11]:
- la progressione della stenosi aortica non è lineare, né è prevedibile nel singolo paziente; la variazione/anno di area è molto ampia (0.004-1.3 cm^2);
- se l'area valvolare aortica si riduce di 0.1-0.15 cm^2/anno, e se inizialmente l'area è ad esempio di 1.6 cm^2, dopo 10 anni dovrebbe essere circa 0.6-0.1 cm^2: in realtà pazienti con un'area > 1.5 cm^2 hanno ancora una stenosi aortica lieve dopo 20 anni dalla prima osservazione nel 63% dei casi[12].

Il secondo lavoro di Rosenhek et al.[13], più recente, condotto su 128 pazienti con stenosi aortica severa, asintomatici, seguiti per una durata media di 22 mesi, riporta una mortalità del 4.7% nei pazienti non operati vs il 6.7% in quelli operati. Sono registrate sei morti cardiache, di cui cinque precedute da sintomi. L'outcome varia ampiamente da paziente a paziente, ma la calcificazione estesa della valvola aortica e il rapido incremento di velocità (0.3 m/s/anno) identificano una popolazione di pazienti con malattia rapidamente evolutiva e prognosi severa, da sottoporre all'intervento senza attendere i sintomi (il 79% di pazienti con queste caratteristiche muore o sostituisce la valvola entro 2 anni).

L'editoriale di commento di Otto[14] sottolinea i seguenti aspetti:
- l'outcome clinico della stenosi aortica è strettamente legato alla presenza-assenza di sintomi; il timing ottimale per l'intervento è dato in quasi tutti i casi dall'inizio dei sintomi;
- il rischio di morte improvvisa è basso (probabilità < 0.1%/anno);
- i sintomi lievi hanno lo stesso significato prognostico dei classici sintomi di stenosi aortica;
- la velocità in aorta in media aumenta di 0.3 m/s/anno e l'area valvolare si riduce in media di 0.1 cm^2/anno, ma c'è un'ampia variabilità di progressione nel singolo paziente.

Quando anticipare l'intervento cardiochirurgico

Da quanto detto sopra l'intervento di sostituzione valvolare aortica è l'unica soluzione nel paziente anziano sintomatico, mentre per il paziente asintomatico viene consigliato un follow-up medico fino all'insorgenza dei sintomi. Esistono però situazioni cliniche in cui può essere appropriata la sostituzione valvolare anche in assenza di sintomi[3,5]. In particolare: in caso di disfunzione ventricolare sinistra; in pazienti asintomatici con stenosi aortica severa e con elevati livelli di attività o in cui è prevedibile una significativa evoluzione in tempi brevi; in caso di anomala risposta emodinamica allo stress; in pazienti con marcata ipertrofia ventricolare sinistra; in pazienti con stenosi aortica severa che desiderano correggere la malattia; in pazienti con stenosi aortica moderata che devono essere sottoposti a CABG; in previsione di una gravidanza; in vista di un progetto da realizzare o di un obiettivo futuro da raggiungere; in caso di difficile accesso alle strutture sanitarie.

È opportuno soffermarsi sul problema della sostituzione valvolare aortica in corso di CABG, ovvero sulla necessità di un trattamento "profilattico" della valvulopatia. Vari lavori in letteratura riportano una mortalità operatoria del 14-19% in pazienti con precedente CABG, sottoposti successivamente a intervento di sostituzione valvolare aortica[15-18]. Da questi dati potrebbe emergere come indicazione razionale la correzione "profilattica" della valvulopatia in corso di CABG, tenuto conto della sua possibile evoluzione verso una stenosi aortica severa. Non mancano tuttavia evidenze che possono condurre ad una conclusione diversa[11,19]:
• la sostituzione valvolare aortica + CABG ha una mortalità operatoria doppia rispetto al CABG isolato[15]; a ciò va aggiunta la mortalità tardiva (2-4%/anno) e la morbilità legata alla protesi, incluso il malfunzionamento protesico;
• alcuni lavori in letteratura riportano una mortalità per il secondo intervento non significativamente diversa da quella riferita per il CABG + sostituzione valvolare aortica[20,21];
• non è possibile capire dai dati in letteratura quanti casi di stenosi aortica lieve-moderata non trattata non hanno richiesto un secondo intervento, ma studi relativi alla storia naturale della stenosi aortica lieve-moderata ci dicono che la probabilità di evoluzione verso la stenosi aortica severa è veramente bassa[2,12];
• il tempo che intercorre tra il CABG e la sostituzione valvolare aortica è in media 8 anni[15-18,20,21];
• al momento del secondo intervento cardiochirurgico il 46-75% dei pazienti necessita di una nuova rivascolarizzazione miocardica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.234.191 Sun, 28 Apr 2024, 01:50:38

La scelta della sostituzione valvolare al momento della rivascolarizzazione miocardica deve essere fatta sulla base dei sintomi e dello stato morfologico e funzionale della valvola: in un paziente di età ≥ 60 anni, che presenti moderata calcificazione dei lembi e un'area valvolare ≤ 1.2 cm^2 o 0.8 cm^2/m^2, essa è probabilmente giustificata[19].

Test provocativi e stenosi aortica severa

Il test da sforzo e l'eco-dobutamina sono i test provocativi descritti in letteratura per lo studio del paziente con stenosi aortica[3,5,10,22-25]; sono fattibili e sicuri; la loro utilità come test provocativi di ischemia è relativa in quanto:

• alterazioni da sforzo del tratto ST-T sono riscontrate nell'85% dei pazienti con anomalie del tratto ST-T a riposo e nel 52% di pazienti senza anomalie a riposo; le alterazioni del tratto ST-T dopo sforzo non si correlano con la malattia coronarica[10];

• la dose di dobutamina somministrata durante stress è in media più bassa di quella usata per test provocativi e può non essere sufficiente per produrre anomalie cinetiche parietali su base ischemica[22].

Le informazioni che si traggono dal test eseguito in pazienti con stenosi aortica sono generalmente diverse da quelle ricercate nella popolazione sottoposta a stress e sono relative al comportamento della pressione arteriosa e al comportamento dell'area valvolare.

Test da sforzo. Può essere proposto in pazienti con stenosi aortica anche severa, in assenza di sintomi con le seguenti indicazioni[3,5,10,24]: informazioni sullo stato clinico del paziente durante un'iniziale valutazione clinica; definizione diagnostica in caso di sintomi vaghi, di difficile interpretazione; risposta emodinamica allo stress; sospetta coronaropatia coesistente; definizione clinica di pazienti con stenosi aortica moderata sintomatica; definizione diagnostica in presenza di sintomi tipici, ma con un basso gradiente; dubbio di stenosi aortica in presenza di una disfunzione ventricolare sinistra, secondaria o non a coronaropatia.

L'esame è fattibile, a basso rischio e va interrotto in presenza di un calo pressorio, o di aritmie, o di significative alterazioni del tratto ST-T.

Il test ergometrico individua una popolazione di pazienti che ha minor incremento della portata cardiaca durante stress, dovuto o a un minor incremento dell'area valvolare a causa di una maggiore rigidità dei lembi, o alle condizioni del flusso attraverso la valvola. Come già documentato in condizioni basali, anche durante lo stress c'è un'ampia sovrapposizione di parametri emodinamici relativi a pazienti che richiederanno la correzione con quelli di pazienti con prognosi clinica meno severa; il parametro più rilevante per l'outcome clinico è l'incremento o meno della pressione arteriosa (e non le alterazioni del tratto ST-T) durante sforzo.

Eco-stress con dobutamina e stenosi aortica. È un test eseguito in pazienti con stenosi aortica e disfunzione ventricolare[5,22,23,25]. Raramente questi pazienti sono asintomatici[3].

L'utilizzo di questo test nasce dalla necessità di identificare, nell'ambito di una popolazione di pazienti con valvulopatia aortica, basso gradiente e basso flusso, e disfunzione ventricolare, quel sottogruppo con stenosi aortica severa che si può giovare della sostituzione valvolare aortica. Il presupposto è che lo stimolo inotropo produce un aumento del gradiente in una stenosi valvolare fissa severa, mentre in pazienti con ridotta area valvolare, secondaria alla disfunzione ventricolare sinistra, produce aumento di flusso, senza significative modificazioni del gradiente medio.

In realtà molte osservazioni in letteratura mettono in dubbio questa premessa:

• pazienti con stenosi aortica severa presentano un aumento di area sotto stimolo, dunque un aumento di area non esclude una stenosi aortica severa, e il test non può essere usato per discriminare pazienti con indicazione al trattamento cardiochirurgico da altri che non ne trarrebbero vantaggio[22];

• sia il calcolo del gradiente, sia quello dell'area valvolare dipendono dal flusso transvalvolare: dunque il mancato aumento dell'area valvolare può non dipendere dalla condizione anatomica dei lembi ma dalle condizioni di flusso sotto stress[10];

• il calcolo dell'area aortica con Doppler è complesso e le variazioni di area registrate durante il test sono tali da richiedere a ogni laboratorio che voglia introdurre questo test nella valutazione della valvulopatia aortica la quantificazione preliminare della propria variabilità nelle misurazioni.

In conclusione, la sostituzione valvolare aortica nel paziente sintomatico con stenosi aortica severa è l'unica soluzione in termini di efficacia e appropriatezza. Il rischio chirurgico, insieme alla morbilità e mortalità della protesi, suggeriscono invece un atteggiamento di tipo conservativo nel paziente con stenosi aortica severa asintomatica, e controlli medici ravvicinati, al fine di cogliere quelle variazioni cliniche e/o strumentali che hanno un significato prognostico sfavorevole ed orientano verso la sostituzione valvolare. In futuro, quando insieme al miglioramento delle tecniche chirurgiche sarà più diffuso l'uso delle protesi biologiche, ne sarà migliorata la conservazione e la durata, sarà più esteso l'uso degli homograft, o sarà ulteriormente ridotto il rischio relativo alle protesi meccaniche, si potrà pensare di estendere la correzione cardiochirurgica a pazienti con stenosi aortica severa, senza sintomi e senza disfunzione ventricolare sinistra.

Riassunto

La sostituzione valvolare aortica nel paziente sintomatico con stenosi aortica severa è l'unica soluzione in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.191.234.191 Sun, 28 Apr 2024, 01:50:38

termini di efficacia e appropriatezza. Diverso è l'atteggiamento nei confronti del paziente con stenosi aortica severa asintomatica, il cui rischio chirurgico, insieme alla morbilità e mortalità della protesi, suggeriscono ancora una politica di tipo conservativo, articolata in controlli medici ravvicinati, al fine di cogliere quelle variazioni cliniche e/o strumentali che hanno un significato prognostico sfavorevole ed orientano verso la sostituzione valvolare. Nell'ambito della popolazione di pazienti con valvulopatia aortica severa asintomatica è utile identificare un sottogruppo di pazienti con anomala risposta allo sforzo, con disfunzione ventricolare sinistra o marcata/eccessiva ipertrofia ventricolare sinistra, che si può giovare del trattamento cardiochirurgico, prima dell'insorgenza dei sintomi.

In futuro, quando insieme al miglioramento delle tecniche chirurgiche, sarà più diffuso l'uso delle protesi biologiche, ne sarà migliorata la conservazione e la durata, sarà più esteso l'uso degli homograft, o sarà ulteriormente ridotto il rischio relativo alle protesi meccaniche, si potrà pensare di estendere la correzione cardiochirurgica a pazienti con stenosi aortica severa, senza sintomi e senza disfunzione ventricolare sinistra.

Parole chiave: Chirurgia valvolare; Stenosi aortica severa; Storia naturale.

Bibliografia

1. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbility in the elderly. N Engl J Med 1999; 341: 142-7.
2. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1220-5.
3. Bonow RO, Carabello BA, de Leon AC, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1486-588.
4. Rahimtoola SH. Indications for surgery in aortic valve disease. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fullen EL, Gersh BJ, eds. Evidence based cardiology. London: BMJ Publishing, 1998: 811-32.
5. Otto CM. Valve disease. Timing of aortic valve surgery. Heart 2000; 84: 211-8.
6. Kvidal P, Bergstrom R, Malm T, Stahle E. Long-term follow-up of morbility and mortality after aortic valve replacement with mechanical valve prosthesis. Eur Heart J 2000; 21: 1099-111.
7. Braunwald E. Aortic valve replacement: an update at the turn of the millennium. Eur Heart J 2000; 21: 1032-3.
8. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic hemodynamically significant aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1012-7.
9. Braunwald E. On the natural history of severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1018-20.
10. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 1997; 95: 2262-70.
11. Rahimtoola SH. "Prophylactic" valve replacement for mild aortic valve disease at time of surgery for other cardiovascular diseases? ... No. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2009-15.
12. Horstkotie D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. Eur Heart J 1988; 9 (Suppl E): 57-64.
13. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. N Engl J Med 2000; 343: 611-7.
14. Otto CM. Aortic stenosis - listen to the patient, look at the valve. N Engl J Med 2000; 343: 652-4.
15. Collins JJ, Aranki SF. Management of mild aortic stenosis during coronary artery bypass graft surgery. J Card Surg 1994; 9 (Suppl I): 145-7.
16. Odell JA, Mullany CJ, Schaff HV, Orszulak TA, Daly RC, Morris JJ. Aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1996; 62: 1424-30.
17. Fighali SF, Avendano A, Elayda MA, et al. Early and late mortality of patients undergoing aortic valve replacement after previous coronary artery bypass graft surgery. Circulation 1995; 92 (Suppl II): 163-8.
18. Fiore AC, Swartz MT, Naunheim KS, et al. Management of asymptomatic mild aortic stenosis during coronary artery operations. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1693-8.
19. Rahimtoola SH. Should patients with asymptomatic mild or moderate aortic stenosis undergoing coronary artery bypass surgery also have valve replacement for their aortic stenosis? Heart 2001; 85: 337-41.
20. Hoff SJ, Merrill WH, Stewart JR, Bender HW Jr. Safety of remote aortic valve replacement after prior coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1689-92.
21. Sundt TM III, Murphy SF, Barzilai B, et al. Previous coronary artery bypass grafting is not a risk factor for aortic valve replacement. Ann Thorac Surg 1997; 64: 651-8.
22. Lin SS, Roger VL, Pascoe R, Seward JB, Pellikka PA. Dobutamine stress Doppler hemodynamics in patients with aortic stenosis: feasibility, safety, and surgical correlations. Am Heart J 1998; 136: 1010-6.
23. Zuppiroli A, Mori F, Bini M, Favilli S, Castelli G, Dolora A. Low gradient aortic stenosis: is there a role for dobutamine echocardiography? (abstr) J Am Coll Cardiol 2000; 35: 536A.
24. Carabello BA. Timing of valve replacement in aortic stenosis. Moving closer to perfection. Circulation 1997; 95: 2241-3.
25. Antonini Canterin F, Pavan D, Nicolosi GL. Malattie della valvola aortica. In: Nicolosi GL, ed. Trattato di ecocardiografia clinica. Padova: Piccin Nuova Libraria, 1999: 1089-158.