

Artículo Original de Investigación

Excursión sistólica del anillo mitral en estenosis aórtica moderada-severa, bajo flujo y función sistólica conservada

Mitral annular plane systolic excursion in moderate-severe aortic stenosis, low flow and preserved systolic function

Adrián Carlessi^{1,2,3}, Juan Morbidoni², Evangelina Garello^{1,2}, Bruno Strada¹, Leonel Perello^{1,2}.

1 Sanatorio San Gerónimo. 2 Hospital JM Cullen. 3 Diagnostico por imágenes Junín. Santa Fe Capital.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 5 de Noviembre de 2024

Aceptado después de revisión

el 31 de Enero de 2025

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses.

Palabras clave:

Estenosis aórtica,
bajo flujo,
fracción de eyección,
strain longitudinal,
ESPAM.

RESUMEN

Introducción: el bajo flujo (BF) (índice de volumen sistólico (IVS) < 35ml/m²) es un marcador pronóstico en estenosis aórtica (EA). El strain longitudinal evaluado con técnica de speckle tracking es un determinante de BF. Sin embargo, requiere de adecuada ventana ultrasónica. La excursión sistólica del anillo mitral (ESPAM) es una alternativa al strain longitudinal.

Objetivos: evaluar la relación del ESPAM con el BF en pacientes con EA moderada (EAM) o severa (EAS).

Material y métodos: se evaluó pacientes con EAM (área valvular < 1.50 cm²) o EAS (área valvular < 1 cm²) y fracción de eyección ≥50%. Se calculó el ESPAM promedio del ESPAM lateral y medial. Se analizaron todos los parámetros relacionados con BF (que no estén implicados en su cálculo) y se realizó un modelo de regresión logística.

Resultados: se evaluaron 222 pacientes. Presentaron EAS el 59,5%. La prevalencia total de BF fue del 16,7%. La mediana de ESPAM fue de 1,34 cm (1,2-1,46) en aquellos pacientes con normoflujo y 0,99 cm (0,90-1,06) en aquellos con BF (p=<0,001). ESPAM tuvo un área bajo la curva de 0,89 para la predicción de BF. Se realizó análisis multivariado con las variables significativas en el análisis univariado, persistiendo significativos edad (p=0,011), la superficie corporal (p= 0,003), la frecuencia cardíaca (p= 0,03) y el ESPAM (p=<0,001)

Conclusión: pacientes con EAM o EAS y BF presentaron menor ESPAM que aquellos con normoflujo. ESPAM es un excelente predictor de BF. Siendo el único parámetro ecocardiográfico asociado a BF en un análisis multivariado.

Mitral annular plane systolic excursion in moderate-severe aortic stenosis, low flow and preserved systolic function

ABSTRACT

Background: low flow (LF) (stroke volume index (SVi) <35 ml/m²) serves as a prognostic marker of aortic stenosis (AS). Longitudinal strain assessed by speckle tracking is a determinant of LF. However, this method requires an adequate ultrasound window. Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) functions as an alternative for longitudinal strain.

Objectives: to investigate the relationship between MAPSE and LF in patients with moderate AS (MAS) or severe AS (SAS).

Methods: patients with MAS (valve area <1.50 cm²) or SAS (valve area <1 cm²) and an ejection fraction ≥ 50% were evaluated. The average MAPSE was calculated utilizing the lateral and medial MAPSE. All parameters related to LF (not involved in its calculation) were analyzed, and a logistic regression model was performed.

Results: a total of 222 patients were evaluated, 59.5% presented with SAS. The prevalence of LF in the general population was 16.7%. The median MAPSE was 1.34 cm (1.2-1.46) in patients with normal flow and 0.99 cm (0.90-1.06) in those with LF (p<0.001). MAPSE demonstrated an area under the curve of 0.89 for the prediction of LF. Multivariate analysis was conducted with

Keywords:

aortic stenosis,
low flow,
ejection fraction,
longitudinal strain,
MAPSE.

the significant variables from the univariate analysis, with age ($p=0.011$), body surface area ($p=0.003$), heart rate ($p=0.03$), and MAPSE ($p<0.001$) remaining significant.

Conclusion: patients with MAS, SAS, and LF had lower MAPSE than those with normal flow. MAPSE is an excellent predictor of LF, and it was the only echocardiographic parameter associated with LF in a multivariate analysis.

INTRODUCCIÓN

La estenosis valvular aórtica es un problema de salud creciente con un impacto económico considerable. Actualmente, el reemplazo de la válvula aórtica está indicado en pacientes con EA severa (EAS) que desarrollan síntomas. El manejo de pacientes asintomáticos con EA sigue siendo motivo de debate. En estos últimos, sólo presentan indicación clase I de recambio valvular aórtico aquellos que presentan caída de la fracción de eyección (FEY) por debajo de 50%¹. Los pacientes con FEY $\geq 50\%$ y bajo flujo transvalvular (BF) (índice de flujo sistólico (IVS) $< 35 \text{ ml/m}^2$), presentan un peor pronóstico que aquellos con IVS $> 35 \text{ ml/m}^2$ ^{2,3,4}. El BF es debido, entre otras múltiples causas, a una mayor resistencia vascular periférica, disminución de la complacencia arterial sistémica, así como un mayor nivel de impedancia válvulo-arterial (Zva)^{5,6,7}. Por otro lado, los pacientes con BF presentan valores más bajos de strain longitudinal global (SLG) que aquellos con flujo conservado, causado por una precoz afectación de las fibras subendocárdicas del ventrículo izquierdo, pudiendo llevar esto a una caída en el IVS^{3,8}. La técnica de speckle tracking es la más utilizada para la medición del SLG, pero esta no se encuentra disponible en todos los laboratorios de ecocardiografía, la presencia de una inadecuada ventana ultrasónica puede generar variabilidad en los resultados y a pesar de que las diferencias entre marcas comerciales se fueron acortando, todavía persisten algunas, tanto en la metodología utilizada como a los puntos de corte establecidos⁹. La excursión del anillo mitral en sístole (ESPAM) es un parámetro alternativo de SLG. Independientemente del método con la cual se la mida, la deformación longitudinal sistólica del ventrículo izquierdo es el cambio longitudinal relativo a la longitud inicial de este en la diástole, medido en las vistas apicales: (longitud telediastólica - longitud telesistólica) / longitud telediastólica. La diferencia entre la longitud telediastólica y la telesistólica está dada por el ESPAM por lo cual: ESPAM/longitud telediastólica es una alternativa para la medición de la función longitudinal. Stoylen y cols recomiendan no realizar normalización del ESPAM por la longitud telediastólica, ya que incrementan la dependencia de la superficie corporal y el sexo en el parámetro¹⁰.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo, por lo tanto, fue evaluar la relación del BF con el ESPAM, en pacientes con estenosis aórtica moderada (EAM) y EAS, con FEY $\geq 50\%$ y la capacidad predictiva de BF que el ESPAM podría presentar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron prospectivamente pacientes con EAS (área valvular $< 1 \text{ cm}^2$) y EAM (área valvular $< 1.50 \text{ cm}^2$), que fueron derivados a la realización de ecocardiograma Doppler en forma ambulatoria desde agosto de 2022 hasta septiembre 2024. Fueron excluidos aquellos pacientes con: FEY $< 50\%$, otra valvulopatía izquierda mayor a leve, severa calcificación del anillo mitral y prótesis en posición mitral.

Se realizó ecocardiografía transtorácica completa en todos los pacientes. Todas las mediciones ecocardiográficas se realizaron siguiendo las recomendaciones actuales¹¹. El volumen sistólico del ventrículo izquierdo se calculó de la siguiente manera: área del tracto de salida del ventrículo izquierdo $\times$ la integral velocidad $\times$ tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo medida por Doppler de onda pulsada. Además, se utilizaron múltiples posiciones de transductor para registrar las velocidades máximas del jet aórtico. Se utilizó la velocidad transaórtica más alta para la ecuación de continuidad.

La presión arterial sistémica se midió en forma manual, con el uso de un esfigmomanómetro de manguito (colocado en el brazo), de tipo aneroides, al mismo tiempo que se realizó la medición Doppler del volumen sistólico en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Como medida de la carga global del ventrículo izquierdo, calculamos $Zva = (PAS \times GN) / IVS$, donde PAS es la presión arterial sistólica y GN es el gradiente neto de presión transvalvular. Por tanto, Zva representa los factores valvulares y arteriales que se oponen a la eyección ventricular al absorber la energía mecánica desarrollada por el VI. Se consideró alto Zva a aquellos pacientes que presentaron un $Zva \geq 4,5 \text{ mmHg.ml}^{-1}.\text{m}^2$.

El ESPAM se obtuvo a través del modo M desde la vista apical de 4 cámaras a nivel del anillo mitral lateral y medial. El cursor en modo M fue alineado en paralelo a las paredes del ventrículo izquierdo. La excursión sistólica del anillo mitral se midió desde el punto más bajo al final de la diástole hasta el punto pico, medido al final de la onda T del electrocardiograma. Se realizaron dos mediciones de ambos lados y se promediaron las mismas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas de distribución normal son presentadas como media $\pm$ desvío estándar; aquellas con distribución no paramétrica se describen con mediana y rango intercuartilo; y aquellas variables cualitativas se presentan como porcentajes. Se realizó test de t para la evaluación de variables con distribución normal y test de Mann-Whitney para las que no presentaban distribución normal.

La prueba de chi cuadrado o la implementación de test de Fisher (cuando fue necesario), se utilizaron para la comparación de variables categóricas. La sensibilidad y la especificidad se calcularon utilizando definiciones estándar, se construyeron curvas características operativas del receptor y se calculó el área bajo la curva para la predicción de IVS < 35 ml/m². Se consideró estadísticamente significativo a valores de $p < 0.05$. El análisis fue realizado con Rstudio versión 4.3.2.

RESULTADOS

Se evaluaron 222 pacientes, la mediana de edad fue de 72,9 años (66-80) de los cuales el 57,7% de los pacientes fueron del sexo masculino (Tabla 1). Los pacientes presentaron

EAS en 59,5%. La prevalencia global de BF fue del 16,7%. En el grupo de pacientes con EAS la prevalencia de BF fue del 23,6% y en aquellos con EAM fue del 6,7% ($p = < 0,001$).

La mediana de ESPAM fue de 1,34 cm (1,20-1,46) en aquellos pacientes con NF y 0,99 cm (0,90-1,06) en aquellos con BF ($p = < 0,001$) (Figura 1A). No se observó diferencias significativas en la FEY ni en la fracción de acortamiento endocárdica (FAC) en los dos grupos (Tabla 1). Los pacientes con EAM y NF presentaron una mediana de ESPAM de 1,37 cm (1,14-1,47), mientras que aquellos con BF 1,05cm (0,94-1,09) ($p = < 0,001$) (Figura 1B). En aquellos con EAS y NF el ESPAM fue de 1,31 cm (1,14-1,46) y en aquellos con BF 0,98 cm (0,89-1,06) ($p = < 0,001$) (Figura 1C).

TABLA 1.
Variables clínicas y ecocardiográficas.

VARIABLE	GENERAL	NORMOFLUJO	BAJO FLUJO	p
n	222	185	37	
EDAD (media (DS))	72,95 (10,67)	72,05 (10,90)	77,46 (8,17)	0,005
SEXO Masc n (%)	128 (57,7)	101 (54,6)	27 (73)	0,06
SUP. CORP. (m2)	1,89 (0,21)	1,87 (0,21)	1,97 (0,21)	0,009
DIABETES n (%)	68 (30,6)	54 (29,2)	14 (37,8)	0,397
HTA n (%)	173 (77,9)	144 (77,8)	29 (78,4)	1
DISLIPEMIA n (%)	110 (49,5)	89 (48,1)	21 (56,8)	0,435
OBESIDAD n (%)	86 (38,7)	70 (37,8)	16 (43,2)	0,666
IAM n (%)	12 (5,4)	9 (4,9)	3 (8,1)	0,69
ENF. CORO n (%)	50 (22,5)	38 (20,5)	12 (32,4)	0,172
PAS (mmHg) – RI	140 [121- 150]	140 [125 -150]	134 [120-150]	0,371
PAD (mmHg) – RI	80 [70- 85]	80 [70- 85]	80 [70-90]	0,762
FC (l/min) – DS	71,1 (10,24)	70,2 (9,67)	75,2 (12,02)	0,007
DDVI (mm) – DS	47,4 (4,71)	47,2 (4,58)	48,6 (5,23)	0,084
DSVI (mm) – DS	28,35 (4,25)	28,05 (4,24)	29,89 (3,98)	0,016
FAC (% promedio) - DS	40,27 (6,34)	40,63 (6,37)	38,47 (5,97)	0,06
IVFDVI (ml/m2) - DS	48,8 [38-58]	49 [38,6- 58,2]	45,4 [37,9- 55]	0,358
IVFSVI (ml/m2) – RI	16,7 [12,7- 21,5]	16,7 [12,9-21,2]	16,39 [11,7-21,9]	0,943
FEY (% promedio - DS)	65,1(6,1)	65,4 (5,9)	63,4 (6,8)	0,08
EPR - RI	0,41 [0,365-0,4]	0,40 [0,36-0,44]	0,42 [0,38- 0,52]	0,026
IMVI (g/m2) – RI	126,9 [107,6-153,2]	124 [106,3-147,7]	150,1[118,1-170,3]	0,001
Ee – RI	10,2 [7,6-14]	9,9 [7,5- 13]	12,16 [10,3- 18,7]	<0,001
VP. TRICU. (m/seg) – RI	2,60 [2,42, 2,91]	2,57 [2,42, 2,85]	2,78 [2,43, 3,01]	0,15
VOL. AI (ml/m2) - RI	44 [38-52]	44[38- 51]	49 [38- 56]	0,098
DTSVI (cm) – RI	2,08 [2- 2,18]	2,08 [1,99-2,17]	2,10 [2- 2,20]	0,541
IVS (ml/m2) – DS	43,2 (8,31)	45,6 (6,74)	31,08 (3,16)	<0,001
VP. AO. (m/seg) - RI	4,06 [3,3 –4,48]	4,06 [3,25-4,48]	4,12 [3,35-4,47]	0,779
GRAD. MED. (mmHg) – RI	38 [25- 48,7]	38 [24- 48]	40[27- 49]	0,856
AVA (cm2) – RI	0,94 [0,76, 1,16]	0,98 [0,80, 1,19]	0,73 [0,60, 0,88]	<0,001
RVP (mmHg·min/l) - RI	1170,6 [972,7-1505]	1109,5 [950,2- 1456,9]	1447 [1170- 1750,6]	<0,001
Zva (mmHg·ml-1·m2)-RI	3,19 [2,72- 3,77]	3,01 [2,63-3,48]	4,24 [3,83-4,73]	<0,001
ESPAM (cm) – RI	1,31 [1,09-1,44]	1,34 [1,20-1,46]	0,99 [0,90-1,09]	<0,001

HTA: hipertensión arterial. IAM: antecedente de Infarto agudo de miocardio. ENF. CORO.: antecedente de enfermedad coronaria. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca. DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. FAC: fracción de acortamiento endocárdica. IVFDVI: índice de volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo. IVFSVI: índice de volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo. FEY: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. EPR: espesor parietal relativo. IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo. Ee: relación E mitral y e del doppler tisular. VP. TRICU: velocidad de regurgitación tricúspidea. VOL. AI: volumen de aurícula izquierda. DTSVI: diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo. IVS: índice de volumen sistólico. VP. AO.: velocidad pico aortica. GRAD. MED.: gradiente medio aórtico. AVA: área valvular aortica. RVP: resistencia vascular periférica. Zva: impedancia válvulo-arterial. ESPAM: excursión sistólica del anillo mitral. DS: desvío estándar. RI: rango intercuartilo

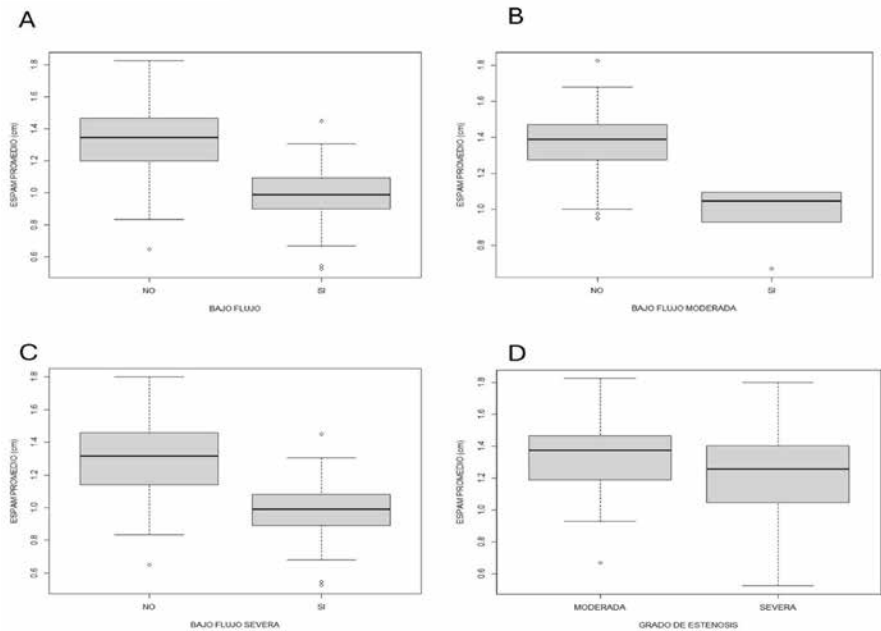


FIGURA 1. Mediana de ESPAM de acuerdo con la presencia de BF en la población general (A). ESPAM de acuerdo con la presencia de bajo flujo en pacientes con EAM (B) y EAS (C). Relación del ESPAM con la severidad de la EA(D).

Por otro lado, no hubo diferencias significativas en cuanto a la FEY ni la FAC con respecto a la severidad de la estenosis, los pacientes con EAS tuvieron una media de FEY 65% ($\pm 5,83$) y aquellos con EAM 65,4% ($\pm 6,44$) ($p=0,71$); la FAC fue de 41% ($\pm 6,22$) y 40,3% ($\pm 6,58$) en paciente con EAM y EAS respectivamente ($p=0,39$); en cambio, hubo diferencias significativas en cuanto a ESPAM, siendo la mediana de ESPAM en los pacientes con EAM de 1,38 cm (1,21-1,46) y con EAS 1,26 cm (1,00-1,40) ($p<0,001$) (Figura 1D). Aquellos pacientes con alto Zva presentaron menor ESPAM que aquellos con Zva normal, 1,02 cm (0,88-1,09) y 1,32 cm (1,11-1,45), respectivamente ($p<0,001$).

La capacidad predictiva del ESPAM para determinar la presencia de BF presentó un área bajo la curva ROC de 0,89,

el punto de corte de 1,16 cm presenta una sensibilidad de 91% y una especificidad de 77% (Figura 2).

Las variables asociadas significativamente a BF en el análisis univariado, y que no forman parte del cálculo del volumen sistólico, fueron evaluadas en un modelo de regresión logística, siendo la edad ($p=0,011$), la superficie corporal ($p=0,003$), la frecuencia cardiaca ($p=0,03$) y ESPAM ($p<0,001$) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El presente estudio evidenció una asociación entre la presencia de BF y el ESPAM. Los pacientes con BF presentaron menor ESPAM que aquellos con NF. Esta asociación se observó tanto en pacientes con EAS como EAM, y se man-

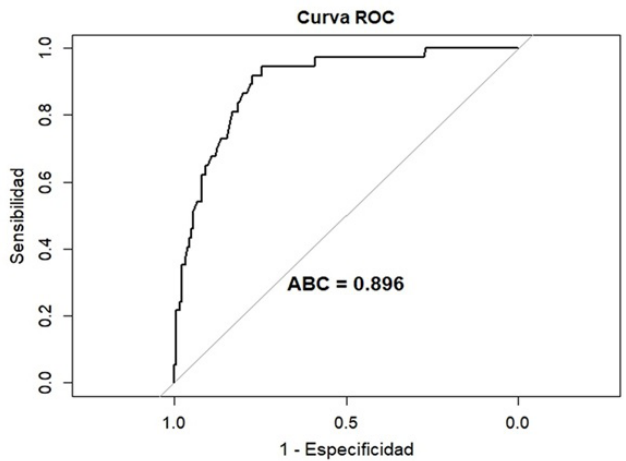


FIGURA 2. Curva ROC que muestra el área bajo la curva (ABC) del ESPAM promedio para la predicción de BF.

TABLA 2. Análisis multivariado de regresión logística.

Predictor	Estimador	EE	Z	p
Constante	-11.23588	6.23610	-1.802	0.072
EDAD	0.08839	0.03480	2.540	0.011
SEXO MASCULINO	0.46392	0.71429	0.649	0.516
SUP.CORP.	5.02726	1.68361	2.986	0.003
FC	0.05840	0.02697	2.166	0.030
DSVI	-0.02631	0.08441	-0.312	0.755
IMVI	-0.00428	0.00998	-0.429	0.668
EPR	2.27642	3.82240	0.596	0.551
Ee	-0.01334	0.05544	-0.241	0.810
ESPAM	-9.31400	1.80876	-5.149	<.001

SUP. CORP.: superficie corporal. FC: frecuencia cardiaca. DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. IMVI: índice masa del ventrículo izquierdo. EPR: espesor parietal relativo. Ee: relación E mitral y e del doppler tisular. ESPAM: excursión sistólica del anillo mitral.

tuvo significativa luego del análisis multivariado. Esto no se reflejó en otros parámetros de función sistólica evaluados, como la FEY y la FAC. El ESPAM mostró una excelente predicción de la presencia de BF, presentando un área bajo la curva de 0.89, con alta sensibilidad (91%) y adecuada especificidad (71%).

El BF es una condición que se presenta en hasta el 35% de los pacientes con estenosis aortica severa, y la asociación de BF y bajo gradiente (gradiente medio < 40 mmHg) en pacientes con EAS se presenta entre el 10-25% de los pacientes^{4,12}. En el presente estudio se observó una prevalencia global de 16,7% de BF, siendo en los pacientes con EAS del 23,6% y 6,7% en aquellos con EAM. Estos últimos, estudios previos, mostraron una prevalencia de BF del 7%, similar a la observada en este estudio¹³.

Los pacientes con EAS, BF y FEY $\geq$ 50% presentan menor sobrevida posterior al reemplazo valvular, especialmente aquellos con bajo gradiente medio (< 40 mmHg)^{13,14,15}. Mas allá de esto, en pacientes con gradiente medio alto (> 40 mmHg) y FEY $\geq$ 50%, aquellos pacientes que presentaban BF evidenciaron un peor pronóstico en un seguimiento medio de 48 meses, reflejando esto, el impacto pronóstico del BF per se, más allá del gradiente medio¹⁶.

Por otro lado la EAM es una entidad que conlleva riesgo de eventos mayores, y la presencia de deterioro del SLG, medido por speckle tracking, es un factor pronóstico en la evolución de estos pacientes, incluso en aquellos pacientes que presentan deterioro de la FEY^{17,18,19,20}. En este trabajo los pacientes con EAM y bajo flujo presentaron menor ESPAM que aquellos con NF (*Figura 1C*).

Aquellos parámetros que evalúan la postcarga más allá de la impuesta por la estenosis valvular, como la RVP, CAS y Zva, afectan la mecánica cardiaca y pueden impactar en la evolución de los pacientes luego del reemplazo valvular^{21,22}. En este estudio se evidenció asociación de la Zva y el ESPAM, reflejando la sensibilidad de este último a los cambios del primero.

Las fibras subendocárdicas, responsables del acortamiento longitudinal, son tempranamente afectadas por diferentes condiciones, como puede ser la sobrecarga impuesta por la EA. El SLG, a través del speckle tracking, evalúa la función de dichas fibras. Se observó que pacientes con BF presentan menores valores que aquellos que conservan el flujo transvalvular, por lo cual el deterioro de la función longitudinal podría conducir, entre otros factores, a la caída del IVS^{23,24}. Y más allá del BF, la función longitudinal un marcador pronóstico independiente en los pacientes con EAS, estableciéndose como un marcador de afección temprana en la enfermedad^{25,26}. Sin embargo, la técnica de speckle tracking no se encuentra disponible en todos los laboratorios, requiere de una cierta curva de aprendizaje y de una adecuada ventana ultrasónica para minimizar la variabilidad, y si bien se fueron acortando, aún se observan diferencias entre los métodos de análisis de diferentes marcas comerciales^{9,27,28}.

La estimación de la función longitudinal a través de ESPAM, es una medida simple, genérica y con menor variabilidad interobservador, que presenta una alta correlación con el grado de fibrosis miocárdica, medida con resonancia cardiaca, en pacientes con EA^{29,30}. Y que podría ser un marcador de daño avanzado, como muestra ser el BF.

LIMITACIONES

El cálculo del área fue realizado a través de la ecuación de continuidad, con la probabilidad de infraestimar el AVA, a pesar de esto, esta metodología de cálculo se utilizó en todos los estudios de esta índole.

Es necesario estudios de mayores dimensiones para establecer los valores y puntos de cortes del ESPAM en su posible asociación con BF. A su vez se requiere estudios de seguimiento para poder establecer el posible valor pronóstico del ESPAM.

CONCLUSIÓN

El ESPAM se encuentra disminuido en los pacientes con BF tanto en EAM como EAS. ESPAM presentó una alta capacidad predictiva de BF y persiste, en un análisis multivariado, como único parámetro ecocardiográfico, independiente, asociado al BF.

Reconocimiento

Los autores de este artículo reconocen la influencia académica y humana del Dr. Carlos Becker †.

BIBLIOGRAFIA

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by 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* **2022**; 43: 561 – 632.
2. Dayan V, Vignolo G, Magne J, et al. Outcome and Impact of Aortic Valve Replacement in Patients with Preserved LVEF and Low-Gradient Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* **2015**; 66: 2594 – 2603.
3. Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol* **2012**; 59: 235 – 243.
4. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, et al. Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis Despite Preserved Ejection Fraction Is Associated with Higher Afterload and Reduced Survival. *Circulation* **2007**; 115: 2856 – 2864.
5. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, et al. Reduced Systemic Arterial Compliance Impacts Significantly on Left Ventricular Afterload and Function in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* **2005**; 46: 291 – 298.
6. Hachicha Z, Dumesnil JG, Pibarot P. Usefulness of the Valvuloarterial Impedance to Predict Adverse Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* **2009**; 54: 1003 – 1011.
7. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck AE, et al. Low-Flow Aortic Stenosis in Asymptomatic Patients: Valvular-Arterial Impedance and Systolic Function from the SEAS Substudy. *JACC Cardiovasc Imaging* **2009**; 2: 390 – 399.
8. Luis SA, Chan J, Pellikka PA. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Systolic Function: An Overview of Contemporary Techniques, Including Speckle-Tracking Echocardiography. *Mayo Clin Proc* **2019**; 94: 125 – 138.

9. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, et al. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors. *J Am Soc Echocardiogr* **2015**; 28: 1171 -1181.
10. Støylen A, Mølmen HE, Dalen H. Relation between Mitral Annular Plane Systolic Excursion and Global longitudinal strain in normal subjects: The HUNT study. *Echocardiography* **2018**; 35: 603 – 610.
11. 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**; 28: 1 -39.
12. Saybolt MD, Fiorilli PN, Gertz ZM, et al. Low-Flow Severe Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* **2017**; 10: e004838.
13. Stassen J, Ewe SH, Singh GK, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Discordant Grading and Flow-Gradient Patterns in Moderate Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* **2022**; 80: 666 – 676.
14. Wagener M, Reuthebuch O, Heg D, et al. Clinical Outcomes in High-Gradient, Classical Low-Flow, Low-Gradient, and Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Report from the Swiss TAVI Registry. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* **2023**; 12: e029489.
15. Bridonneau V, Galli E, Auffret V, et al. Management of aortic valve replacement according to the gradient across symptomatic aortic valve stenosis and its prognostic impact. *Echocardiography* **2019**; 36: 2136 – 2144.
16. Maréchaux S, Rusinaru D, Altes A, et al. Prognostic Value of Low Flow in Patients with High Transvalvular Gradient Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging* **2019**; 12: e009299.
17. Strange G, Stewart S, Celermajer D, et al. Poor Long-Term Survival in Patients with Moderate Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* **2019**; 74: 1851 – 1163.
18. Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, et al. Characteristics and Prognosis of Patients with Moderate Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* **2019**; 8: e011036.
19. Stassen J, Pio SM, Ewe SH, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients with Moderate Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* **2022**; 35: 791 - 800.
20. Stassen J, Singh GK, Pio SM, et al. Incremental value of left ventricular global longitudinal strain in moderate aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol* **2023**; 373: 101 – 106.
21. Nuis RJ, Goudzwaard JA, de Ronde-Tillmans MJAG, et al. Impact of Valvulo-Arterial Impedance on Long-Term Quality of Life and Exercise Performance After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* **2020**; 13: e008372.
22. Huded CP, Kusunose K, Shahid F, et al. Novel Echocardiographic Parameters in Patients with Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Systolic Function Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* **2018**; 122: 284 – 293.
23. Adda J, Mielot C, Giorgi R, et al. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging* **2012**; 5: 27 – 35.
24. Sato K, Seo Y, Ishizu T, et al. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain in Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction. *Circ J* **2014**; 78: 2750 – 2759.
25. Magne J, Cosyns B, Popescu BA, et al. Distribution and Prognostic Significance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Asymptomatic Significant Aortic Stenosis: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* **2019**; 12: 84 – 92.
26. Gutierrez-Ortiz E, Olmos C, Carrión-Sánchez I, et al. Redefining cardiac damage staging in aortic stenosis: the value of GLS and RVAc. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* **2023**; 24: 1608 –1617.
27. Negishi T, Negishi K, Thavendiranathan P, et al. Effect of Experience and Training on the Concordance and Precision of Strain Measurements. *JACC Cardiovasc Imaging* **2017**; 10: 518 –522.
28. Ünlü S, Mirea O, Duchenne J, et al. Comparison of Feasibility, Accuracy, and Reproducibility of Layer-Specific Global Longitudinal Strain Measurements Among Five Different Vendors: A Report from the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* **2018**; 31: 374 - 380.
29. Thorstensen A, Dalen H, Amundsen BH, et al. Reproducibility in echocardiographic assessment of the left ventricular global and regional function, the HUNT study. *Eur J Echocardiogr* **2010**; 11: 149 – 156.
30. Herrmann S, Störk S, Niemann M, et al. Low-gradient aortic valve stenosis myocardial fibrosis and its influence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol* **2011**; 58: 402 – 412.