



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA**

**DEPARTAMENT DE MEDICINA**

**Evaluación de la relación entre parámetros de presión  
pulmonar, cambios secundarios en cavidades derechas  
y contexto clínico.**

**Francisco Gual Capllonch**





Universitat Autònoma  
de Barcelona

**Evaluación de la relación entre parámetros de presión pulmonar,  
cambios secundarios en cavidades derechas y contexto clínico.**

Francisco Gual Capllonch

*Tesis doctoral*

*Directores:*

Antoni Bayés Genís

Josep Lupón Rosés

*Tutor:*

Antoni Bayés Genís

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Badalona, 2021



## Agradecimientos

En esta tesis doctoral han participado directa e indirectamente muchas personas a las que estoy muy agradecido, y que me han ayudado a llevar este proyecto a puerto. En primer lugar, debo agradecer a mis directores de tesis, el Dr Antoni Bayés-Genís y el Dr Josep Lupón Rosés, por su estímulo positivo para formalizar el proyecto y darme la energía que necesitaba para concluirlo.

Mis compañeros del laboratorio de ecocardiografía, Elena Ferrer, Albert Teis, Gladys Juncà, Nuria Vallejo, Jorge López Ayerbe y Gizem Kasa, con su capacidad de trabajo, buena predisposición y cariño, han logrado crear un buen equipo colaborativo, de excelente nivel médico y con el interés bien definido de ayudar a los pacientes y al resto de profesionales del hospital. No me olvido tampoco de Mónica y del resto del personal de enfermería del equipo. También a todos los residentes con los que he tenido la suerte de trabajar, que me han devuelto más de lo que les he dado.

Agradezco también el apoyo insustituible de Josep Lupón y Germán Cediél en el análisis estadístico de los estudios de los que se compone esta tesis. Por su rigor y pericia, así como por su perfecta asimilación de las ideas que les transmitía, han sabido ayudarme a poner orden cuando mis ideas se amontonaban.

Una parte importante de esta tesis está basada en pacientes en hemodiálisis. Utilizamos esta situación concreta para evaluar la variación de una serie de parámetros relacionados con la presión pulmonar y el ventrículo derecho. Agradezco a los pacientes que aceptaron la participación en este estudio, y sobre todo, a las doctoras Ioana Bancu y Freddzia Graterol, por reclutar pacientes y ayudarme a completar la base de datos, con una colaboración y buena predisposición excelentes.

Mi mayor agradecimiento para los pacientes, el origen real de esta tesis. La ecocardiografía es una herramienta excelente para valorar la morfología y función del corazón, a menudo influenciados por factores extra-cardiacos. Encontrarme con pacientes con datos discordantes o que no queda claro exactamente qué les pasa, fue el primer estímulo para esta tesis ya hace años, al inicio de mi carrera como cardiólogo-ecocardiografista, y me sigue motivando actualmente. Remontándome al inicio de esta actividad, mi reconocimiento al laboratorio de ecocardiografía del hospital Vall d'Hebrón que me introdujo en una escuela de ecocardiografía clínica con la que me siento plenamente identificado.

Por último, doy gracias infinitas a mi familia. A mis padres y hermanos, por haber estado siempre a mi lado y por haberme transmitido lo mejor que tengo, y a mi mujer y a mis hijas, por lo que ya saben.

## Abreviaturas

eWU= *estimated Wood Units*

FA= fibrilación auricular

FE= fracción de eyección

HP= hipertensión pulmonar

IC= intervalo de confianza

ITF= insuficiencia tricuspídea funcional

OR= *odds ratio*

PAPs= presión arterial pulmonar sistólica

RVP= resistencia vascular pulmonar

TAPSE= *tricuspid annular plane systolic excursion*

VD= ventrículo derecho



# Índice

Resumen	9
Summary	11
1. Introducción	13
1.1. Hipertensión pulmonar: causas y condicionantes	13
1.2. Fisiopatología del ventrículo derecho y de la insuficiencia tricuspídea en relación a la hipertensión pulmonar	16
1.3. Valoración ecocardiográfica de la unidad cardiopulmonar	19
1.4. Variaciones en la unidad cardiopulmonar según el contexto clínico	22
1.5. Factores predictores de la insuficiencia tricuspídea funcional	22
2. Hipótesis	25
3. Objetivos	27
3.1. Objetivo principal	27
3.2. Objetivos secundarios	27
4. Artículos originales	29
4.1. Artículo 1	31
4.2. Artículo 2	43
5. Resumen de resultados	55
6. Resumen de la discusión	59
7. Conclusiones	63
8. Aplicabilidad de los resultados y futuras líneas de investigación	65
9. Bibliografía	67
10. Anexo	77



## Resumen

La hipertensión pulmonar es un trastorno fisiopatológico que puede acompañar a numerosas entidades clínicas y que se asocia a un peor pronóstico por ser un marcador de enfermedad más avanzada y por las consecuencias hemodinámicas que implica. Sin embargo, la repercusión funcional y el pronóstico de la hipertensión pulmonar vienen determinados principalmente por el remodelado del ventrículo derecho y su función, factores en los que también influye la insuficiencia tricuspídea funcional. Todos estos elementos están estrechamente interrelacionados y conforman la unidad cardio-pulmonar. En la valoración ecocardiográfica de esta unidad, a menudo se dan casos con informaciones discordantes respecto a los elementos implicados, que podrían explicarse por el tipo de hipertensión pulmonar o su curso cronológico, la situación general del paciente en el momento del estudio, o diferentes factores que podrían predisponer a unos cambios determinados.

De esta manera, planteamos si una medida no invasiva de la resistencia vascular pulmonar pudiera reflejar mejor la post-carga del ventrículo derecho que la presión pulmonar, al ser una medida de la presión pulmonar corregida por el gasto cardiaco, y así predecir mejor los cambios en el ventrículo derecho y en la insuficiencia tricuspídea funcional. Nuestros resultados muestran que la resistencia vascular pulmonar predice mejor que la presión pulmonar la disfunción del ventrículo derecho, pero no la dilatación del ventrículo derecho ni la insuficiencia tricuspídea. El valor de la resistencia vascular pulmonar añadido a la presión pulmonar ayuda a caracterizar mejor la situación del paciente, tanto respecto al estado hemodinámico como del estado evolutivo. Por otro lado, evaluamos los cambios que se pueden producir en la unidad cardio-pulmonar con la variación en la precarga, utilizando el descenso cuantificable de volemia en pacientes en hemodiálisis por insuficiencia renal terminal. Observamos un descenso de la presión pulmonar del 19.8%, pero sin variaciones en la medida no invasiva de la resistencia vascular pulmonar, una reducción de la insuficiencia tricuspídea en 26% de los pacientes, así como una disminución del tamaño y función sistólica del ventrículo derecho, que no fue

significativa para el *strain* longitudinal, medida que resulta menos dependiente de la carga.

También destacamos que tanto la prevalencia de hipertensión pulmonar como el descenso de la presión pulmonar tras la sesión de hemodiálisis pueden estar asociados a presiones elevadas en cavidades izquierdas, a pesar de haber excluido a pacientes con insuficiencia cardíaca o alteraciones cardíacas que predispongan a ella.

La insuficiencia tricuspídea funcional, se asocia a hipertensión pulmonar y es un marcador del estado de la unidad cardio-pulmonar. Sin embargo, a menudo existen discordancias entre el grado de esta valvulopatía y el grado de hipertensión pulmonar o de remodelado de las cavidades derechas. Por esto, analizamos los factores asociados a la existencia de insuficiencia tricuspídea significativa en una cohorte de pacientes no seleccionados, y obtuvimos diferentes factores asociados dependiendo del sexo: además de relacionarse con presión pulmonar elevada y dilatación del anillo tricuspídeo en ambos sexos, la fibrilación auricular en mujeres y el desplazamiento apical del punto de coaptación (*tenting*) en hombres se asociaban de forma independiente a insuficiencia tricuspídea significativa.

En conclusión, en esta tesis demostramos que la valoración de la precarga, una medida más precisa de la postcarga pulmonar y determinados factores clínicos, pueden alterar los valores de presiones pulmonares y la respuesta adaptativa funcional del ventrículo derecho y de la insuficiencia tricuspídea funcional. Estos factores deben ser tenidos en cuenta tanto para la interpretación clínica de las pruebas diagnósticas, como para la estratificación pronóstica y la valoración de estrategias terapéuticas.

## Summary

Pulmonary hypertension is a pathophysiological disorder that may involve multiple clinical conditions, portends a worse prognosis and constitutes a marker of more advanced disease with adverse hemodynamic consequences. However, the functional impact and prognosis of pulmonary hypertension are mainly determined by right ventricular remodeling and function, factors that are also influenced by the occurrence of functional tricuspid regurgitation. All these factors are closely interrelated and constitute the cardiopulmonary unit. In the echocardiographic evaluation of this unit, there are often cases with discordant information regarding the elements involved, which could be explained by the type of pulmonary hypertension or its chronological course, the clinical context of the patient at the time of the study, or different factors that could predispose to specific changes.

In this way, we hypothesize that a non-invasive measure of pulmonary vascular resistance could surpass pulmonary pressure to reflect the afterload of the right ventricle, as it is a measure of pulmonary pressure corrected by cardiac output, and thus, could better predict changes in the right ventricle and in functional tricuspid regurgitation. Our results show that pulmonary vascular resistance better predicts right ventricular dysfunction than pulmonary pressure, but not right ventricular dilation or tricuspid regurgitation. The value of pulmonary vascular resistance added to pulmonary pressure helps to better characterize the patient's situation, both with regard to hemodynamic status and evolutionary status. On the other hand, we evaluate the changes that can occur in the cardiopulmonary unit with the variation in preload, using a measurable decrease in blood volume in patients on hemodialysis for end-stage renal failure. We observed a decrease in pulmonary pressure of 19.8%, without significant variations in the non-invasive measure of pulmonary vascular resistance, a reduction in the severity of tricuspid regurgitation in 26% of patients, as well as a decrease in the size and systolic function of the right ventricle. However, longitudinal strain was a less load-dependent measure, as it did not decrease significantly after hemodialysis. We also highlight that both the

prevalence of pulmonary hypertension and the decrease in pulmonary pressure after volume depletion may be associated with elevated pressures in left heart chambers, despite having excluded patients with heart failure or significant heart disease.

Functional tricuspid regurgitation is associated with pulmonary hypertension and is a marker of the state of the cardiopulmonary unit. However, its severity often contrasts with the degree of pulmonary hypertension or remodeling of the right heart chambers. Therefore, we analyzed the factors associated with the occurrence of significant tricuspid regurgitation in a cohort of unselected patients, and obtained different predictors according to sex: in addition to being related to elevated pulmonary pressure and dilation of the tricuspid annuli in both sexes, atrial fibrillation in women and the apical displacement of the coaptation point (tenting) in men were independently associated with significant tricuspid regurgitation.

In conclusion, in this thesis we demonstrate that preload, more sensitive measures of postload and specific clinical factors may alter both the values of pulmonary pressures and the adaptive and functional response of the right ventricle and functional tricuspid regurgitation. All these variables must be taken into account for clinical interpretation, as well as for prognostic stratification and therapeutic evaluation.

# 1. Introducción

## 1.1 Hipertensión pulmonar: causas y condicionantes

*“... And I ask, as the lungs are so close at hand, and in continual motion, and the vessels which supplies them are of such dimensions, what is the use or meaning of this pulse of the right ventricle? And why was nature reduced to the necessity of adding another ventricle for the sole purpose of nourishing the lungs?” William Harvey, Exercitatio Anatomica de Motu Cordis Et Sanguinis in Animalibus, 1628.*

Antiguamente, el conjunto formado por la circulación pulmonar y el corazón derecho fueron desatendidos al considerarse que no presentaban un papel importante en la circulación y que incluso se podía prescindir del ventrículo derecho (VD) [1]. Sin embargo, el interés apareció con el desarrollo moderno de la medicina cardiovascular, y la llegada del diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías congénitas y la hipertensión pulmonar (HP), la aparición de la cirugía cardíaca y el reconocimiento de patologías propias como el infarto agudo de VD o la displasia arritmogénica de VD. Recientemente, la circulación pulmonar y el VD han adquirido todavía mayor protagonismo en la mayoría de enfermedades cardiovasculares y respiratorias, ya que son un marcador del estadio de la enfermedad subyacente, causan manifestaciones clínicas por sí mismas, y también son diana terapéutica. El progreso en el conocimiento de la fisiopatología de la HP y resultados de estudios clínicos han puesto de manifiesto la importancia de considerar la circulación pulmonar y el corazón derecho como una unidad funcional [2], en que la interacción entre las partes puede ser compleja y relevante a la hora de entender el cuadro clínico y los resultados de pruebas diagnósticas.

La HP es un trastorno fisiopatológico que puede encontrarse en numerosas entidades clínicas y puede complicar la mayoría de enfermedades cardiovasculares y respiratorias. La clasificación clínica de la HP tiene como objetivo categorizar múltiples condiciones clínicas en cinco grupos, atendiendo a una presentación clínica similar, hallazgos patológicos,

características hemodinámicas y estrategias terapéuticas [3,4]. El grupo más frecuente de HP es el secundario a presiones elevadas en corazón izquierdo (grupo 2), que se diferencia del resto de grupos en que su origen es distal a los capilares pulmonares. En este sentido, la ecocardiografía juega un papel importante en la identificación de la disfunción ventricular, auricular o valvular [5,6], además de la estimación de la hemodinámica pulmonar y adaptación del corazón derecho. Cuando existen discrepancias en las pruebas no invasivas o cuando la determinación exacta de presión pulmonar es necesaria por sus implicaciones pronósticas o terapéuticas, se requiere la confirmación con un cateterismo derecho, que además de la presión pulmonar, permite estimar la presión de aurícula derecha, la presión capilar pulmonar, el gasto cardiaco y las resistencias vasculares pulmonares. Esta prueba, sin embargo, no se realiza de forma rutinaria ya que es invasiva y no exenta de complicaciones, así como técnicamente demandante. Incluso con la información del cateterismo derecho, encontramos en la práctica clínica casos en que es difícil asignar el grupo de HP, por haber datos hemodinámicos discordantes, múltiples causas posibles que puedan contribuir a la HP, o un contexto clínico determinado que pueda provocar HP transitoria o un enmascaramiento de los datos hemodinámicos basales. Estas situaciones se dan con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada o con múltiples comorbilidades [7], o en pacientes ingresados por descompensación cardiaca, respiratoria o renal.

De forma similar a la presión arterial sistémica, la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) presenta además de fluctuaciones fisiológicas ligeras, unos condicionantes que pueden provocar un cambio de los valores de presión pulmonar tanto de forma crónica y estable como aguda y reversible. Los principales son:

- *edad*: con el envejecimiento, se dan varias causas que pueden contribuir al aumento de las presiones pulmonares [8], como el descenso progresivo de la función pulmonar [9], un aumento de la rigidez de las arterias [10] y una disminución de la complianza del ventrículo izquierdo que provoca un cierto grado de disfunción diastólica [11].

- *insuficiencia respiratoria*: la hipoxia alveolar provoca un reflejo vasoconstrictor en las arteriolas que tiene como objetivo la redistribución de sangre a otras regiones pulmonares mejor oxigenadas [12]. Por consiguiente, la presión pulmonar presenta variaciones relacionadas con la situación de los pacientes con cualquier tipo de insuficiencia respiratoria, aguda o crónica.
- *gasto cardiaco*: una característica que diferencia la circulación pulmonar de la sistémica, es la posibilidad de reclutamiento y vasodilatación de capilares pulmonares [13], que puede acomodar un aumento de flujo pulmonar sin elevación de la presión. Este mecanismo permitiría un aumento de hasta 5 veces del gasto cardiaco sin una elevación significativa de la presión pulmonar ni la aparición de edema pulmonar. Sin embargo, en numerosos estudios clínicos así como en la práctica clínica, se observan cambios de la presión pulmonar con las variaciones en el gasto cardiaco. Esto es probablemente debido a la disminución de la capacidad para reclutar y vasodilatar los capilares pulmonares, o a resistencias vasculares pulmonares y/o presiones de llenado de cavidades izquierdas en el límite alto de la normalidad, que si bien no dan HP en reposo, provocan un aumento de presiones cuando se añade un aumento del gasto cardiaco [14,15]. Además, también se ha demostrado un aumento significativo de la presión pulmonar con el ejercicio en personas sanas, que es más importante con una PAPs en el límite superior de la normalidad y en personas de mayor edad [16,17]. Por otro lado, los cambios maladaptativos en el corazón derecho como consecuencia de la HP -disminución del volumen sistólico e insuficiencia tricuspídea funcional (ITF) - también pueden provocar un descenso del gasto cardiaco y, por tanto, de las presiones pulmonares, lo cual puede interferir en la interpretación de los datos hemodinámicos (figura 1).

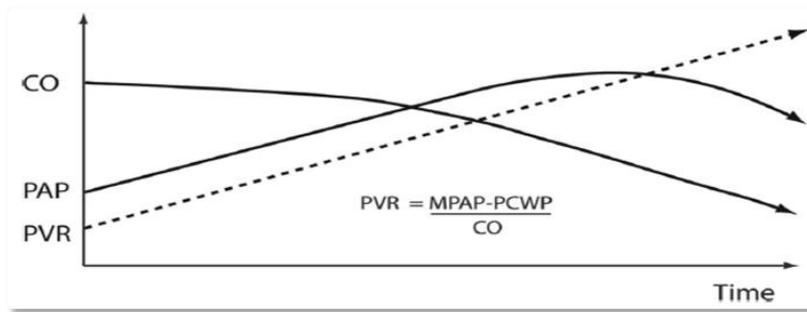


Figura 1. Descenso de la presión pulmonar en fases avanzadas de la HP cuando el gasto cardiaco disminuye. Adaptado de Haddad F et al, Circulation 2008, 117:1717-31, con permiso.

- *presiones de llenado del corazón izquierdo*: alteraciones en el ventrículo izquierdo o sus válvulas y en la aurícula izquierda pueden ocasionar un aumento de la presión pulmonar post-capilar que es transmitida de forma retrógrada o pasiva al territorio pre-capilar [18].

Como consecuencia de todos estos posibles factores de variabilidad en la presión pulmonar, es conveniente tener en cuenta la situación clínica y posibles factores que puedan interferir en esta medición, e interpretarlo como un dato dinámico más que un valor estático.

## 1.2 Fisiopatología del ventrículo derecho y de la insuficiencia tricuspídea en relación a la hipertensión pulmonar.

Un factor clave en la evolución y pronóstico de la HP de cualquier origen es el estado del VD [4,19,20]. Con el objetivo de entender mejor la interacción entre circulación pulmonar y corazón derecho, se ha descrito el concepto de unidad cardiopulmonar [2]. La mejor manera de representar funcionalmente esta unidad es mediante el cateterismo derecho, con la representación gráfica de las curvas de presión-volumen del VD (figura 2), que permiten calcular la elastancia del ventrículo derecho ( $E_{es}$ ) y la constante  $\tau$  (constante de tiempo de la relajación ventricular) [2,4]. Por otro lado, la circulación pulmonar es evaluada mediante la

elastancia arterial ( $E_a$ ), también desde las curvas de presión-volumen del ventrículo derecho y mediante curvas de flujo-presión que permiten calcular la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la complianza pulmonar, que son medidas que informan del componente fijo y pulsátil de la postcarga pulmonar y que están inversamente relacionadas.

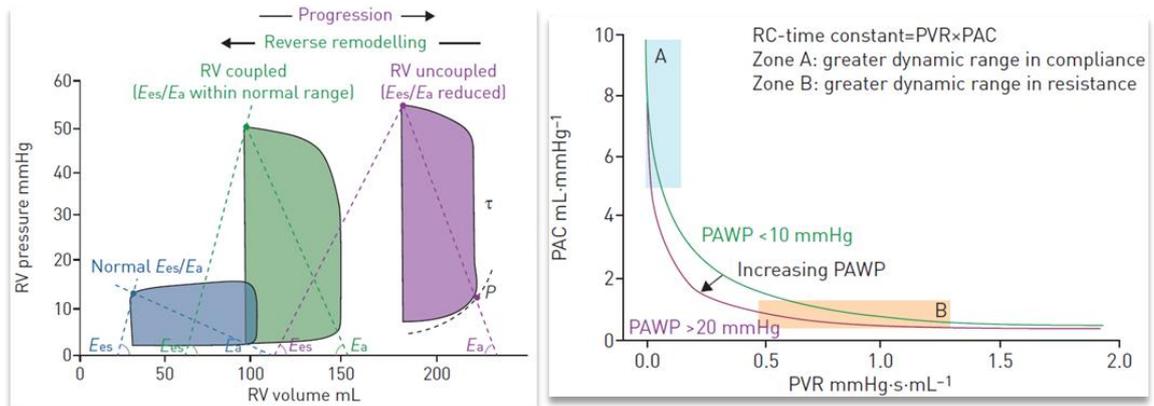


Figura 2. Curvas de presión-volumen del ventrículo derecho en situación normal (azul), hipertensión pulmonar con buen acoplamiento ventrículo-arterial (verde) y situación avanzada con mal acoplamiento ventrículo-arterial (violeta). Relación entre resistencia vascular pulmonar (PVR) y complianza pulmonar (PAC). Adaptado de [4], con permiso.

Un concepto fundamental en el análisis de esta unidad cardiopulmonar es el de acoplamiento ventrículo-arterial, expresado como  $E_{es}/E_a$ , que denota la adecuación del trabajo del ventrículo derecho respecto a la carga impuesta por la circulación pulmonar. En estados avanzados de HP de cualquier causa, el acoplamiento ventrículo-arterial deficitario conduce a dilatación y disfunción ventricular e ITF, que provocan insuficiencia cardiaca derecha y se asocian a mal pronóstico [21].

La respuesta del VD a la HP consiste en una primera fase de adaptación del corazón derecho al aumento de la postcarga. En esta fase, se observan grados leves o moderados de hipertrofia y dilatación del VD pero sin disfunción ventricular, en parte preservada por un movimiento paradójico del septo interventricular. En esta fase adaptativa, se mantiene el gasto cardiaco, por lo que no hay síntomas limitantes (al margen de la sintomatología de la enfermedad de base) [2]. Tras un periodo variable de tiempo, la situación progresa a una fase de descompensación que se caracteriza por el descenso del gasto cardiaco y la aparición de

insuficiencia cardiaca derecha. Entonces, se observa mayor dilatación del VD y disfunción, junto con aparición de ITF, que a su vez empeora la congestión y disminuye el gasto cardiaco (figura 4). Esta transición se debe al empeoramiento funcional del VD, y contribuyen el estrés mecánico, la isquemia miocárdica, un cambio del patrón metabólico, la inflamación y la activación neurohormonal y de otros mediadores como factores de crecimiento, citoquinas profibróticas y especies reactivas del oxígeno. Todos estos factores llevan a la aparición de fibrosis en el VD, que en estados iniciales era adaptativa (previniendo un sobre-estiramiento de los cardiomiocitos y ayudando a mantener una forma adecuada del VD), pero a la larga provoca una rigidez miocárdica y disfunción ventricular que caracteriza las fases avanzadas de la enfermedad [22].

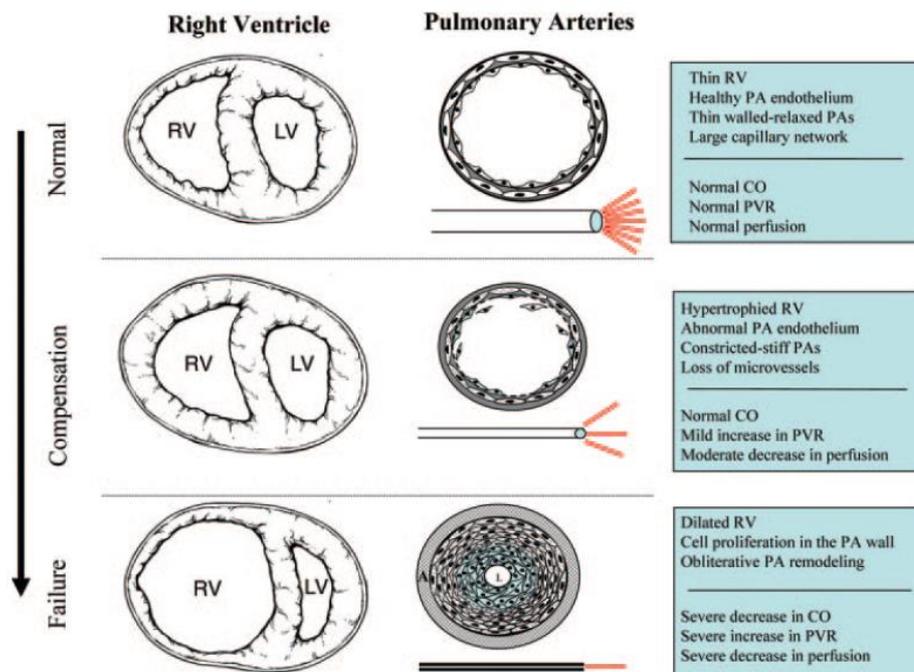


Figura 3. Fases en la evolución de la adaptación del ventrículo derecho a la HP. Adaptado de [2] con permiso.

La ITF surge del remodelado del VD o del anillo tricuspídeo, en ausencia de alteraciones primarias en los velos de la válvula tricúspide [23]. La aparición de ITF conlleva un peor pronóstico por estar asociada frecuentemente a HP significativa, constituyendo así un marcador

de enfermedad. A nivel hemodinámico, provoca un aumento de presión en la aurícula derecha y circulación venosa sistémica, que se acompañan frecuentemente de disfunción renal y hepática, y un descenso del gasto cardiaco, más relevante cuando coexiste con disfunción del VD [23]. Por todo ello, la aparición de ITF tiene implicaciones pronósticas, aún en ausencia de HP significativa [24,25]. La HP explica una parte de las ITF, pero hay una gran disparidad en la relación de la aparición de esta valvulopatía y la PAPs, lo que sugiere la presencia de otros factores [26]. El remodelado del anillo tricuspídeo puede ocasionar una disminución de la superficie de coaptación y así provocar ITF (en este caso llamada insuficiencia tricuspídea auricular [27] o aislada) y que de forma esquemática, se puede diferenciar de la insuficiencia tricuspídea secundaria que se produce en el contexto de HP, y que su mecanismo principal es la retracción de los velos por desplazamiento de los músculos papilares (*tenting*) [28]. Existen diferentes factores en esta situación que pueden contribuir al empeoramiento de la ITF: el movimiento paradójico del septo (por la HP, pero también pueden jugar un papel otros mecanismos como la existencia de un bloqueo de rama izquierda o la cirugía cardíaca de cualquier causa) puede ocasionar asincronía en el cierre de los velos; la interposición de un cable de marcapasos o de desfibrilador puede alterar la mecánica del cierre valvular; la coexistencia de fibrilación auricular contribuye en la dilatación del anillo tricuspídeo; y, como ocurre en la insuficiencia mitral, la dilatación de cavidades derechas secundarias a la insuficiencia tricuspídea promueve el empeoramiento de la ITF.

### **1.3 Evaluación ecocardiográfica de la unidad cardiopulmonar**

La ecocardiografía es una prueba de gran valor en pacientes con sospecha de HP de cualquier grupo, y también es la prueba más utilizada en el seguimiento. Inicialmente, permite valorar causas que puedan originar HP de grupo 2. Seguidamente, se puede estimar de forma no invasiva variables hemodinámicas de la circulación pulmonar (PAPs, presión de aurícula

derecha, gasto cardiaco, RVP) y los cambios adaptativos en el corazón derecho (tamaño y función sistólica del VD, tamaño de la aurícula derecha, grado de ITF).

La PAPs se puede estimar a través de la insuficiencia tricuspídea en una gran parte de los pacientes. Esta medición se describió en la década de los '80 con muy buenos resultados cuando se comparaba con la PAPs obtenida de forma invasiva mediante el cateterismo derecho [29,30]. En la expansión y popularización de la técnica ha habido estudios menos optimistas respecto a la fiabilidad de esta determinación [31]. Sin embargo, en estudios de buena calidad y teniendo en cuenta una serie de consideraciones técnicas, la medición por ecocardiografía Doppler de la PAPs se considera adecuada [32,33,34]. Como se ha mencionado previamente, la PAPs puede estar magnificada o minimizada por las variaciones en el gasto cardiaco (bien por alteraciones cardiacas o extracardiacas); el cálculo de la RVP representa la estimación de la PAPs corregida por la presión pulmonar post-capilar y el gasto cardiaco. Mediante ecocardiografía podemos aproximarnos a esta medida mediante una fórmula descrita por Abbas en 2003 [35] y que ha sido validada en varios estudios [36], a pesar de proporcionar peores resultados cuando se dan valores altos o muy altos de RVP [37]. Aunque se trata de una fórmula en la que no se incluye la presión capilar pulmonar (por lo que no equivale a la RVP), sí se puede interpretar como una corrección de la PAPs por el gasto cardiaco, y ha sido validada también como un factor pronóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes con cardiopatía isquémica [38].

El estudio ecocardiográfico también permite evaluar otros datos fundamentales a la hora de interpretar la HP: 1) estado del ventrículo izquierdo/aurícula izquierda y válvulas mitral y aórtica, tanto desde el punto de vista morfológico como funcional, con la valoración no invasiva de las presiones de llenado, a través del índice E/e' (estimación puntual de las presiones de llenado, que puede ser rápidamente cambiante) [39] y tamaño de la aurícula izquierda (que aporta la información de la carga previa de presiones medias en la aurícula izquierda) [40,41]; 2) adaptación del VD: repercusión sobre el tamaño y función del VD y aurícula derecha, que pueden provocar la aparición de ITF [23,42]. Estos cambios, adaptativos primero pero

deletéreos al avanzar la enfermedad, son los más representativos del pronóstico del paciente [2,3,4]. La evaluación ecocardiográfica del VD es más dificultosa que la del ventrículo izquierdo, al no poderse visualizar por completo en ninguna proyección y por su localización retroesternal y trabeculación marcada [43]. Sin embargo, una valoración cualitativa o semicuantitativa permite evaluarlo correctamente al menos desde el punto de vista clínico, siendo necesaria la realización de resonancia cardiaca cuando se precisa cuantificar los volúmenes ventriculares de cara a decisiones terapéuticas. Asimismo, se utiliza el TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) para valorar la contractilidad del VD, ya que mide la contracción longitudinal de las fibras subendocárdicas del VD, que es la predominante en este ventrículo [44,45]. Esta medida se ha extendido en la práctica clínica habitual por ser sencilla y ampliamente aplicable, por haberse correlacionado aceptablemente con medidas más precisas de función de VD [46] y por su valor demostrado pronóstico en diferentes contextos [47,48]. Existen otros métodos que se deben aplicar cuando se precisa una valoración más detallada de la contractilidad del VD, especialmente de cara a decisión sobre la elegibilidad de tratamientos y la valoración de su respuesta. Entre éstos cabe destacar la resonancia cardiaca o la ecocardiografía tridimensional, que aportan información volumétrica y así permiten la estimación de la fracción de eyección del VD [46,49]. Otros métodos validados han sido la fracción de acortamiento de VD, el registro de Doppler tisular con la velocidad de la onda sistólica o el periodo de relajación isovolumétrica [43], y el análisis del *strain* longitudinal basado en el *speckle-tracking* [50,51]. Este último método permite cuantificar la deformación de las fibras del VD, obteniéndose una medida alternativa de la función contráctil, que se ha demostrado útil en detectar fases iniciales de la enfermedad miocárdica en una gran variedad de situaciones.

El mayor atractivo de la ecocardiografía en este campo, es la posibilidad de poder realizar una valoración integral de todas estas variables, de forma repetida por ser una exploración no costosa y no invasiva, a pie de cama, y así facilitar la correlación de la información aportada con el estado clínico del paciente y la posible alteración de otras variables clínicas.

#### **1.4. Variaciones en la unidad cardiopulmonar según el contexto clínico**

Tanto la PAPs como la respuesta del VD y de la ITF pueden empeorar de forma aguda en diferentes situaciones clínicas. Estas variaciones en la unidad cardio-pulmonar pueden indicarnos la gravedad o repercusión del episodio que causa la descompensación, y suelen volver a su situación basal tras la resolución del episodio agudo. Además de la insuficiencia cardíaca o respiratoria aguda de cualquier etiología, cualquier alteración sistémica que provoque un aumento de volemia, como la insuficiencia renal [52], insuficiencia hepática [53] o sobrecarga hídrica de cualquier origen [54], es posible que provoquen un aumento la PAPs, del tamaño del VD y de sus índices de contractilidad y de la ITF. El aumento de la presión arterial sistémica (por hipervolemia o por otros mecanismos) también puede provocar por el mismo motivo un aumento de la presión pulmonar, como se ha detectado en estudios poblacionales [55,56]. Por todo ello, para la correcta interpretación del ecocardiograma (también del cateterismo cardíaco o de la resonancia cardíaca) es importante recalcar la situación cardio-respiratoria que presenta en el momento de la prueba, el grado de optimización del tratamiento de la patología de base, así como condiciones que pudieran afectar al estado volémico del paciente y la presión arterial sistémica.

#### **1.5. Factores predictores de la insuficiencia tricuspídea funcional**

La ITF resulta de la alteración del VD y de su aparato subvalvular o de la dilatación del anillo tricuspídeo, en ausencia de afectación orgánica de los velos de la válvula tricúspide. Además de la HP, se han postulado otros factores como predictores de ITF como la edad avanzada, la fibrilación auricular (FA), la dilatación de aurícula izquierda, la existencia de cable intracavitario de marcapasos o de desfibrilador, presencia de insuficiencia cardíaca o de otras

valvulopatías [26,59,60]. La ITF constituye un marcador pronóstico importante en todo el espectro de enfermedades cardiacas y pulmonares [24,57], tanto por ser marcador de HP de cualquier origen o de comorbilidades que pueden contribuir a ella, como de la alteración hemodinámica que provoca. En este sentido, las guías de práctica clínica han ido progresivamente atribuyendo más importancia a su evaluación y ampliando indicaciones de tratamiento [58].

De cara a la clasificación de la ITF, se han distinguido 2 grupos con diferentes particularidades etiológicas y fisiopatológicas [28]: cuando existe HP (generalmente definida como PAPs  $\geq 50$  mmHg aunque se trata de un punto de corte arbitrario) se denomina insuficiencia tricuspídea secundaria, y generalmente se acompaña de una dilatación del VD con una morfología más esférica que provoca un tenting de los velos de la válvula tricúspide como mecanismo principal de la ITF. Por otro lado, los pacientes con PAPs  $< 50$  mmHg presentan una deformación del VD más cónica con un anillo tricúspide dilatado. Este último tipo se ha denominado insuficiencia tricuspídea idiopática o aislada, y se ha asociado a edad avanzada y a fibrilación auricular (figura 4).

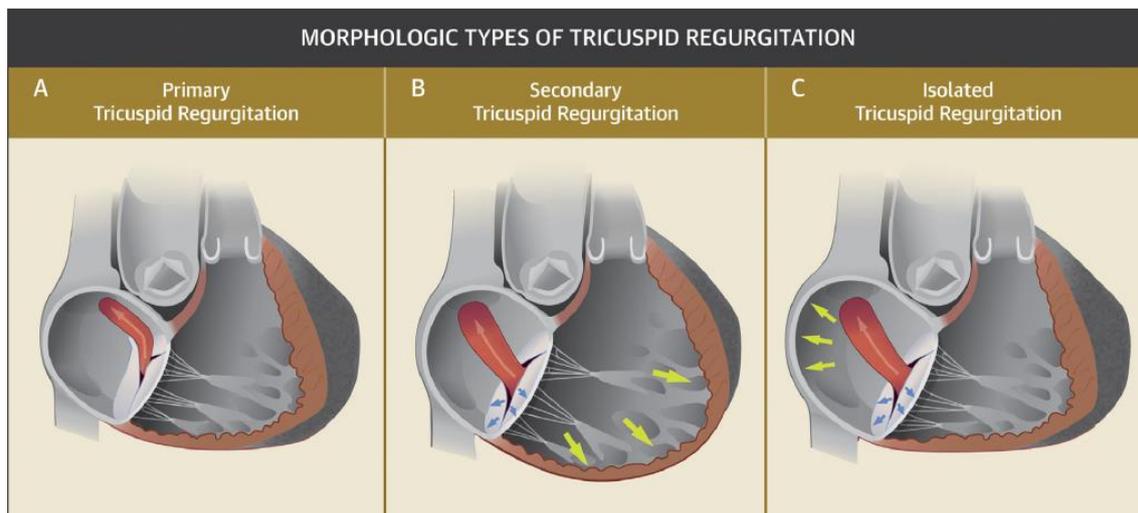


Figura 4. Tipos de insuficiencia tricuspídea según su origen. Adaptado de [28], con permiso.

Sin embargo esta diferenciación a menudo resulta artificiosa ya que es frecuente la coexistencia de ambos mecanismos, y el punto de corte de PAPs es arbitrario y a menudo no refleja

correctamente el tipo y grado de remodelado del VD. Por tanto, debemos considerar la ITF como el resultado de una suma de varios factores que pueden contribuir en grados variables al déficit de cierre efectivo de la válvula tricúspide.

Además, en la práctica clínica observamos que la ITF es una alteración valvular cambiante en función de la situación clínica del paciente, tanto en lo que respecta a cardiopatía o neumopatía como en el estado congestivo del paciente [61]. Incluso se dan variaciones fisiológicas entre inspiración y espiración [62], recomendándose una estimación media de ambas fases. Por todo ello, es necesario reconocer la situación concreta en la que se está estudiando la ITF con los posibles factores que puedan desestabilizarla, y considerar el grado de valvulopatía en situación estable y con tratamiento médico optimizado como referencia para la indicación de intervención sobre la insuficiencia tricuspídea.

A pesar de todas estas consideraciones, nos encontramos frecuentemente en la práctica clínica habitual, casos en los que no es posible determinar exactamente el origen de la insuficiencia tricuspídea, cuando la válvula presenta velos finos, el VD no está significativamente dilatado, y la dilatación del anillo tricuspídeo no parece suficiente para explicar el grado de ITF. En este sentido, debemos considerar la variabilidad en la medida del anillo tricuspídeo [63] y la relevancia de los cambios relativos (respecto a su dimensión original) más que la medida en términos absolutos, y que de forma rutinaria no se evalúan los mecanismos involucrados en la ITF como el remodelado tridimensional del anillo, la dinámica anular alterada o una proporción disminuida del área total de la valva al área del anillo mitral [64].

El conocimiento más detallado de los factores involucrados en la aparición de ITF sería necesario para entender mejor los hallazgos del ecocardiograma en una buena parte de casos y podría ayudar a considerar diferentes estrategias terapéuticas que disminuyeran la incidencia de ITF.

## **2. Hipótesis**

La presión pulmonar no es el único determinante del remodelado del ventrículo derecho y de la aparición de insuficiencia tricuspídea funcional, sino que existen otros factores relacionados con la situación volémica y gasto cardiaco del paciente que pueden interferir en las mediciones de la hemodinámica pulmonar y de los cambios morfológicos del ventrículo derecho, así como otras características del paciente pueden predisponer al desarrollo de insuficiencia tricuspídea funcional.



### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo principal:**

- Evaluar el cambio en la presión pulmonar y en parámetros de función y tamaño del ventrículo derecho en función de cambios de volemia

#### **3.2. Objetivos secundarios:**

- Analizar los factores asociados a un cambio significativo de la presión pulmonar tras un descenso medible de la volemia.
- Analizar si una medida no invasiva de la resistencia vascular pulmonar se correlaciona mejor que la presión pulmonar con la dilatación y función del ventrículo derecho y con la insuficiencia tricuspídea funcional.
- Evaluar los factores asociados a mayor prevalencia de insuficiencia tricuspídea funcional en una cohorte de pacientes con hipertensión pulmonar.



## **4. Artículos originales**



#### **4.1 Artículo 1**

*“Pulmonary vascular resistance versus pulmonary artery pressure for predicting right ventricular remodeling and functional tricuspid regurgitation”* Gual-Capllonch F, Teis A, Ferrer E, Núñez J, Vallejo N, Juncà G, López-Ayerbe J, Lupón J, Bayes-Genis A. *Echocardiography*. 2018;35:1736-1745. doi: 10.1111/echo.14125. PMID: 30136745



*Pulmonary vascular resistance versus pulmonary artery pressure for predicting right ventricular remodeling and functional tricuspid regurgitation*” Gual-Capllonch F, Teis A, Ferrer E, Núñez J, Vallejo N, Juncà G, López-Ayerbe J, Lupón J, Bayes-Genis A. Echocardiography. 2018;35:1736-1745. doi: 10.1111/echo.14125. PMID: 30136745

Pág 1

*Pulmonary vascular resistance versus pulmonary artery pressure for predicting right ventricular remodeling and functional tricuspid regurgitation*” Gual-Capllonch F, Teis A, Ferrer E, Núñez J, Vallejo N, Juncà G, López-Ayerbe J, Lupón J, Bayes-Genis A. Echocardiography. 2018;35:1736-1745. doi: 10.1111/echo.14125. PMID: 30136745

Pág 2

*Pulmonary vascular resistance versus pulmonary artery pressure for predicting right ventricular remodeling and functional tricuspid regurgitation*” Gual-Capllonch F, Teis A, Ferrer E, Núñez J, Vallejo N, Juncà G, López-Ayerbe J, Lupón J, Bayes-Genis A. Echocardiography. 2018;35:1736-1745. doi: 10.1111/echo.14125. PMID: 30136745

Pág 3

*Pulmonary vascular resistance versus pulmonary artery pressure for predicting right ventricular remodeling and functional tricuspid regurgitation*” Gual-Capllonch F, Teis A, Ferrer E, Núñez J, Vallejo N, Juncà G, López-Ayerbe J, Lupón J, Bayes-Genis A. Echocardiography. 2018;35:1736-1745. doi: 10.1111/echo.14125. PMID: 30136745

Pág 4

*Pulmonary vascular resistance versus pulmonary artery pressure for predicting right ventricular remodeling and functional tricuspid regurgitation*” Gual-Capllonch F, Teis A, Ferrer E, Núñez J, Vallejo N, Juncà G, López-Ayerbe J, Lupón J, Bayes-Genis A. Echocardiography. 2018;35:1736-1745. doi: 10.1111/echo.14125. PMID: 30136745

Pág 5

*Pulmonary vascular resistance versus pulmonary artery pressure for predicting right ventricular remodeling and functional tricuspid regurgitation*” Gual-Capllonch F, Teis A, Ferrer E, Núñez J, Vallejo N, Juncà G, López-Ayerbe J, Lupón J, Bayes-Genis A. Echocardiography. 2018;35:1736-1745. doi: 10.1111/echo.14125. PMID: 30136745

Pág 6

*Pulmonary vascular resistance versus pulmonary artery pressure for predicting right ventricular remodeling and functional tricuspid regurgitation*” Gual-Capllonch F, Teis A, Ferrer E, Núñez J, Vallejo N, Juncà G, López-Ayerbe J, Lupón J, Bayes-Genis A. Echocardiography. 2018;35:1736-1745. doi: 10.1111/echo.14125. PMID: 30136745

Pág 7

*Pulmonary vascular resistance versus pulmonary artery pressure for predicting right ventricular remodeling and functional tricuspid regurgitation*” Gual-Capllonch F, Teis A, Ferrer E, Núñez J, Vallejo N, Juncà G, López-Ayerbe J, Lupón J, Bayes-Genis A. Echocardiography. 2018;35:1736-1745. doi: 10.1111/echo.14125. PMID: 30136745

Pág 8

*Pulmonary vascular resistance versus pulmonary artery pressure for predicting right ventricular remodeling and functional tricuspid regurgitation*” Gual-Capllonch F, Teis A, Ferrer E, Núñez J, Vallejo N, Juncà G, López-Ayerbe J, Lupón J, Bayes-Genis A. Echocardiography. 2018;35:1736-1745. doi: 10.1111/echo.14125. PMID: 30136745

Pág 9

*Pulmonary vascular resistance versus pulmonary artery pressure for predicting right ventricular remodeling and functional tricuspid regurgitation*” Gual-Capllonch F, Teis A, Ferrer E, Núñez J, Vallejo N, Juncà G, López-Ayerbe J, Lupón J, Bayes-Genis A. Echocardiography. 2018;35:1736-1745. doi: 10.1111/echo.14125. PMID: 30136745

Pág 10

## 4.2 Artículo 2

*“Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance”*. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Clin Res Cardiol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3. PMID: 33624153



*“Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance”*. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Clin Res Cardiol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3. PMID: 33624153

Pág 1

*“Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance”*. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Clin Res Cardiol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3. PMID: 33624153

Pág 2

*“Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance”*. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Clin Res Cardiol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3. PMID: 33624153

Pág 3

*“Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance”*. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Clin Res Cardiol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3. PMID: 33624153

Pág 4

*“Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance”*. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Clin Res Cardiol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3. PMID: 33624153

Pág 5

*“Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance”*. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Clin Res Cardiol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3. PMID: 33624153

Pág 6

*“Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance”*. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Clin Res Cardiol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3. PMID: 33624153

Pág 7

*“Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance”*. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Clin Res Cardiol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3. PMID: 33624153

Pág 8

*“Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance”*. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Clin Res Cardiol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3. PMID: 33624153

Pág 9

*“Preload dependence of pulmonary haemodynamics and right ventricular performance”*. Gual-Capllonch F, Lupón J, Bancu I, Graterol F, Ferrer-Sistach E, Teis A, Santiago-Vacas E, Vallejo N, Juncà G, Bayes-Genis A. Clin Res Cardiol. 2021 Feb 24. doi: 10.1007/s00392-021-01820-3. PMID: 33624153

Pág 10

## 5. Resumen de resultados

En el primer lugar, realizamos un análisis de 251 pacientes consecutivos del laboratorio de ecocardiografía, estables clínicamente, con PAPs estimada a partir de ITF, y en que se dieran PAPs  $\geq 35$  mmHg, dilatación de VD (a partir de ligera) o disfunción del VD (TAPSE  $< 18$  mm), y excluyendo casos de valvulopatía tricuspídea orgánica, antecedente de cirugía cardiaca, disfunción primaria del VD o cardiopatía congénita. Además de la PAPs, se calculó la RVP en base a la fórmula de Abbas AE (J Am Coll Cardiol 2003), y que se basa en la estimación de la velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea y la estimación del gasto cardiaco mediante el flujo en tracto de salida de ventrículo derecho. Se analizó el grado de asociación de la PAPs y de la RVP con el grado de dilatación del VD, la ITF y el TAPSE como medida de función del VD. La relación fue significativa para las 2 medidas de estudio respecto a las 3 variables de interés, con la única diferencia de la mejor asociación de la RVP con la disfunción de VD ( $r = -0.498$ ) respecto a la PAPs ( $r = -0.267$ ). En los análisis de regresión multivariable, observamos que tanto la dilatación del VD (moderada o severa) como la ITF mayor que ligera estaban igualmente asociados a PAPs y RVP mientras que la disfunción de VD sólo lo estaba con la RVP, y ésta mostraba mejor curva de discriminación para la predicción de disfunción de VD. Las dos medidas de valoración de postcarga de VD permitieron dividir a la población en cuatro grupos, en base a si la PAPs y RVP eran altos o no según unos puntos de corte arbitrarios pero recogidos en la literatura (PAPs de 50 mmHg y RVP de 2 eWU). Los grupos con valores discordantes mostraron características intermedias respecto a los grupos concordantes. La adición del cálculo de la RVP permitió dividir a los pacientes con PAPs  $< 50$  mmHg en dos subgrupos (sin diferencias significativas de PAPs entre ellos): el subgrupo con RVP  $\geq 2$  eWU, presentaba mayor dilatación y disfunción del VD así como mayor grado de ITF, además datos sugestivos de mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca (mayor tamaño de AI, E/e' más alta, menos FEVI y peor NYHA) respecto al subgrupo de pacientes con RVP  $< 2$  eWU. Del grupo de

pacientes con PAPs  $\geq 50$  mmHg, el subgrupo con RVP  $\geq 2$  eWU presentaban mayor grado de dilatación y disfunción de VD y de ITF, aunque ya era previsible por haber una diferencia significativa en la PAPs entre el primer subgrupo y el segundo ( $62.5 \pm 8.8$  mmHg vs  $57.7 \pm 4.8$  mmHg). Los grupos discordantes (PAPs  $< 50$  mmHg-PVR  $\geq 2$  eWU y PAPs  $\geq 50$  mmHg- RVP  $< 2$  eWU) mostraron prevalencias similares de dilatación de VD y de ITF, pero menor tamaño de la vena cava inferior, menos incidencia de insuficiencia cardiaca derecha y menor función sistólica tanto del VD como del ventrículo izquierdo en el grupo de PAPs baja y RVP alta respecto al subgrupo de PAPs alta y RVP baja. La mortalidad tras un seguimiento de  $50.4 \pm 24.2$  meses fue del 35.5% en la población estudiada, siendo sólo un 40% provocada por causas cardio-pulmonares. A pesar de haber una diferencia significativa global entre los 4 grupos y una tendencia en la comparación entre ellos, no hubo diferencias significativas al comparar grupos.

Posteriormente, con el objetivo de valorar los cambios en los parámetros ecocardiográficos con una variación aguda y medible de la volemia, fueron analizados 53 pacientes en programa de hemodiálisis por insuficiencia renal terminal, en situación estable y sin antecedente de insuficiencia cardiaca ni de cardiopatía significativa, con un ecocardiograma justo antes y otro justo después de la sesión de hemodiálisis. De estos, se obtuvo PAPs antes y después de la hemodiálisis en 39 pacientes (74% del global). La PAPs descendió como media un 19.8% (comparado con un 7.0% de la tensión arterial sistémica), no así la medida no invasiva de las RVP ( $p= 0.943$ ). Los parámetros tradicionales de estimación de la función sistólica del VD (TAPSE y fracción de acortamiento del VD) disminuyeron, así como el tamaño de VD y de aurícula derecha. En cambio, la medición de contractilidad del VD mediante *strain* longitudinal de VD no mostró un descenso no significativo. A destacar también, que en 14 pacientes (26% del global) hubo un descenso en la ITF. Los factores que se asociaron de forma independiente a un mayor descenso de la PAPs fueron la edad y un descenso mayor en el cociente E/e'. Por otro lado, el único factor que se asoció de forma independiente con la existencia de HP (definida como PAPs  $\geq 40$  mmHg) fue el tamaño de la aurícula izquierda.

Con el objetivo de evaluar los factores predictores de ITF significativa (moderada/severa

(+++ o severa (++++)), realizamos un subestudio de la cohorte de 251 pacientes con PAPs  $\geq$  35 mmHg, dilatación ligera del VD o ITF mayor que ligera. El mayor tamaño de la AI, del anillo tricuspídeo y del *tenting* de los velos tricuspídeos, el aumento de la PAPs, y la disfunción del VD (medido con TAPSE) se asociaron a mayor prevalencia de ITF significativa en ambos sexos. Por otro lado, la FA, la fracción de eyección del VI, el cociente E/e', el diámetro del anillo y el *tenting* valvular mostraron una interacción significativa con el sexo. Un análisis de regresión logística multivariable demostró que los predictores independientes de ITF significativa en mujeres fueron la FA (OR 10,8), el diámetro del anillo tricuspídeo indexado (OR 1,24) y la PAPs (OR 1,09). Los predictores independientes ITF significativa en los hombres fueron la altura de *tenting* tricuspídeo (OR, 2,71), el diámetro del anillo tricuspídeo (OR, 1,98) y la PAPs (OR, 1,08). Un análisis exploratorio de los factores asociados a dilatación del anillo tricuspídeo mostró que tanto la dilatación de la AI como la PAPs se asociaban a mayor anillo tricuspídeo en ambos sexos, y además, la disfunción del VD (menor TAPSE) también lo era en hombres y la FA en mujeres.



## 6. Resumen de la discusión

El VD presenta unas características morfológicas y funcionales acordes con la necesidad de bombear sangre a un lecho vascular de baja resistencia. De esta manera, es capaz de adecuarse a un aumento significativo de volumen pero no tolera adecuadamente la sobrecarga de presión. Cuando sobreviene un aumento de la postcarga, aparecen grados variables de disfunción y dilatación del VD y de ITF. Sin embargo, existe variabilidad en el grado de estos cambios secundarios respecto a la PAPs observada. La medida no invasiva de la RVP, que podría interpretarse como la PAPs corregida por el gasto cardiaco, puede representar mejor la postcarga “real”. Así, analizamos en una cohorte de pacientes consecutivos la asociación entre estas dos medidas de la postcarga (PAPs y RVP) con los cambios observados en el corazón derecho (dilatación del VD, ITF y disfunción del VD medido mediante TAPSE). La RVP superó a la PAPs en la predicción de disfunción del VD, lo que refuerza el concepto de dependencia de la contractilidad del VD del estado de los vasos pulmonares, independientemente del gasto cardiaco. En cambio, la RVP no se asoció de forma más potente a la dilatación del VD y a la ITF que la PAPs, sugiriendo que no sólo la postcarga sino también otros factores asociados a la precarga, deben influir en estos cambios secundarios de cavidades derechas. También analizamos si la estimación de RVP añade información a la PAPs para caracterizar la situación clínica y los hallazgos ecocardiográficos. En los grupos de pacientes con PAPs <50 mm Hg y PAPs  $\geq$  50 mm Hg, la subdivisión según el cálculo no invasivo de la RVP permitió diferenciar pacientes con menor o mayor remodelado del VD, ITF e insuficiencia cardiaca. La comparación de pacientes en grupos discordantes (PAPs < 50 mmHg- RVP  $\geq$  2 eWU y PAPs  $\geq$  50 mmHg- RVP < 2 eWU) no mostró cambios significativos respecto a dilatación de VD ni ITF, pero sí cambios funcionales sugestivos de una situación menos congestiva (vena cava inferior menos dilatada, una tendencia a menor E/e' y tamaño de la aurícula izquierda) y menor función sistólica del VD y del ventrículo izquierdo en los pacientes

con PAPs < 50 mmHg- RVP  $\geq$  2 eWU respecto a los pacientes con PAPs  $\geq$  50 mmHg- RVP < 2 eWU. Es probable que la diferencia hallada en estos grupos dependa más de la situación congestiva que del gasto cardiaco, ya que el primer grupo presentaba menos insuficiencia cardiaca derecha y una tendencia a menor mortalidad en el seguimiento. Otros resultados podrían haberse obtenido en pacientes con HP más avanzada. En este punto hay que mencionar la limitación de la estimación no invasiva de la RVP, que no incluye la presión de la aurícula izquierda en su ecuación, por lo que refleja el gradiente transpulmonar más que la RVP real. Esta consideración se debe tener en cuenta en la interpretación de los resultados: además de no ser comparables los datos de la RVP no invasiva respecto a los del cateterismo derecho, esta primera medida hay que interpretarla como una estimación de la PAPs corregida por el gasto cardiaco, y tener en cuenta que sobreestima la medida real de RVP en casos de insuficiencia cardiaca sin vasculopatía pulmonar asociada.

Por otra parte, sabemos que la capacidad de dilatación y reclutamiento de la microcirculación pulmonar, permitiría el aumento del gasto cardiaco sin un aumento significativo de la presión pulmonar. Sin embargo, en la práctica clínica a menudo observamos cambios, que pueden estar en relación no sólo a la volemia o gasto cardiaco sino también estar ocasionados por el aumento de la PAPs producido por insuficiencia respiratoria o cardiaca. Por tanto, es de interés conocer cuánto puede cambiar en función de la situación volémica. Demostramos, con ecocardiogramas antes y después de una sesión de hemodiálisis en pacientes estables, que la PAPs desciende un 20% (porcentaje superior al descenso de la tensión arterial) y que no depende del volumen de ultrafiltrado. Los factores asociados en el análisis multivariado a mayor descenso de la PAPs fueron la edad, probablemente relacionado con la rigidez de las arterias, y el mayor descenso del cociente  $E/e'$ , que sugiere que hay una contribución de presiones altas en aurícula izquierda en la HP de algunos de estos pacientes, a pesar de que se había excluido la insuficiencia cardiaca o la disfunción del ventrículo izquierdo. La estimación no invasiva de la RVP se mantuvo sin cambios ( $p=0.94$ ), hallazgo que apoya esta medida ecocardiográfica desde el punto de vista clínico para valorar la PAPs en función del gasto

cardíaco. El descenso de la volemia también se acompañó de una reducción del tamaño de VD y aurícula derecha, y de un descenso de los parámetros clásicos de contractilidad (TAPSE y fracción de acortamiento). Sin embargo, el *strain* longitudinal medido tanto en su pared libre como en la suma de pared libre y de septo interventricular, mostraron variaciones no significativas, lo que sugiere que es una medida menos dependiente de la carga, y por tanto, que puede ayudar en la valoración del VD en situaciones clínicas determinadas. La ITF también se redujo en una cuarta parte de pacientes, hecho ya conocido y que reafirma la necesidad de valorar esta valvulopatía funcional en situación de euvolemia.

Finalmente, la ITF es el resultado del remodelado del aparato de sostén de la válvula tricuspídea y no de una alteración en sus velos. Este tipo de alteración valvular se asocia principalmente a HP y a FA. Sin embargo, no es infrecuente la aparición de ITF significativa en la que no se puede distinguir claramente la etiología o qué papel juega cada uno de los factores implicados. Por este motivo estudiamos los factores asociados a ITF significativa en la cohorte del primer estudio. Debido a las diferencias tan aparentes respecto al sexo, analizamos los factores diferenciales de la aparición de ITF en mujeres y hombres. Estudios observacionales han mostrado repetidamente una mayor incidencia de insuficiencia tricuspídea en el sexo femenino, pero sin haberse propuesto los mecanismos implicados. En nuestra población, la aparición de ITF se relacionó con la elevación de PAPs y con la dilatación del anillo tricuspídeo en ambos sexos. Además, existían factores diferenciales: en hombres predominaba el *tenting*, que se da como consecuencia del remodelado del VD, y en mujeres la FA, de forma independiente de la dilatación del anillo. Estos hallazgos sugieren que puede existir una estructura histológica del anillo tricuspídeo menos firme en mujeres que predisponga a mayor ITF cuando se asocia a FA. También es probable que la conformación espacial del anillo tricuspídeo más allá del diámetro telesistólico en un plano apical de 4 cámaras

(aplanamiento y déficit de contracción), pudiera explicar que la FA y el tamaño del anillo tricuspídeo sean factores asociados a ITF de forma independiente. En cambio, en hombres la FA no se asoció a ITF, pero sí el *tenting* ligado a dilatación del VD, lo que sugiere que la FA provoca menos remodelado anular y la ITF depende más del remodelado del VD en hombres.

#### Limitaciones:

Una limitación en los estudios presentados es que el análisis ha sido realizado con ecocardiografía bidimensional. La determinación precisa de estos datos hubiera precisado un cateterismo derecho, que no planteamos por la naturaleza invasiva de la prueba y las dificultades técnicas y de interpretación. La resonancia cardiaca, que se considera la prueba de referencia para el cálculo de volúmenes de ventrículo derecho y de fracción de eyección, también está limitada por la falta de disponibilidad, así como contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, que han constituido una parte importante de esta tesis doctoral. Otra limitación viene determinada por las poblaciones seleccionadas, que se escogieron como pacientes consecutivos que cumplieran los criterios de inclusión y de exclusión. Por este motivo, los estudios presentados tratan de evaluar características del VD y de la ITF en relación a PAPs, RVP y condiciones de carga, pero sin distinguir enfermedades concretas. Estudios dirigidos a evaluar estas mismas hipótesis en el seno de diferentes entidades (hipertensión arterial pulmonar, tromboembolismo pulmonar, neumopatías intersticiales,...) podrían haber dado resultados diferentes, al igual que el estudio de pacientes con grados más avanzados de HP-

## 7. Conclusiones

- 1- El estado volémico afecta tanto a la hemodinámica pulmonar como al VD. La PAPs disminuye después de la reducción de la precarga, en mayor grado que el descenso de la presión arterial sistémica. En cambio, la RVP no invasiva se mantiene estable y puede ayudar a interpretar el ecocardiograma en determinadas situaciones clínicas. El grado de ITF, el tamaño del VD y los parámetros convencionales de la función del VD también disminuyen después de la eliminación de volumen, mientras que el *strain* longitudinal del VD constituye una medida de la función del VD menos dependiente de la precarga.
  
- 2- El descenso de la PAPs tras el descenso de la precarga se relaciona con mayor edad y con la reducción de la relación  $E/e'$  (como sustituto de la presión de aurícula izquierda), lo que sugiere una contribución de la HP poscapilar en este contexto específico de insuficiencia renal crónica, a pesar de haberse excluido pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda.
  
- 3- La estimación de la RVP predice mejor la disfunción del VD que la PAPs, pero no la supera para predecir la dilatación del VD y la ITF. Este dato sugiere que tanto la dilatación del VD como la ITF no sólo se ven afectados por la poscarga, sino que también dependen del estado de precarga. La incorporación de la RVP no invasiva aporta información funcional que ayuda a comprender mejor la interacción entre PAPs, función del VD, ITF y la situación clínica, especialmente cuando son discordantes.
  
- 4- Existen factores diferenciales en el desarrollo de ITF respecto al sexo. Si bien el aumento de la PAPs y la dilatación del anillo tricuspídeo se asocian a mayor incidencia

de ITF significativa, la presencia de FA en mujeres y la retracción de los velos de la válvula tricúspide confieren un mayor riesgo de ITF en mujeres y hombres, respectivamente.

## 8. Aplicabilidad y futuras líneas de investigación

Los trabajos presentados en esta tesis aportan unas novedades para la valoración e interpretación del estudio de la unidad cardio-pulmonar con ecocardiografía, y plantean una serie de líneas futuras de investigación:

a) La aplicación de la estimación no invasiva de la RVP por ecocardiografía, como medida menos dependiente del flujo, especialmente en pacientes con situaciones especiales de alto o bajo gasto cardíaco o con datos discordantes respecto a la valoración de la unidad cardio-pulmonar. Una línea futura de investigación consistiría en valorar las implicaciones pronósticas de la identificación de grupos discordantes (presión pulmonar baja/resistencia alta o presión pulmonar alta/resistencia baja), y del cambio de estos patrones con el tratamiento. Asimismo, se debería valorar la hipótesis planteada en este estudio en pacientes con grados más avanzados de HP.

b) Hemos estudiado la variación de parámetros del VD y de la circulación pulmonar en función de la volemia en pacientes sin cardiopatía. Los datos presentados señalan la importancia de valorar el estado volémico y hemodinámico en general a la hora de interpretar la información de la ecocardiografía (también sería aplicable a la medición invasiva por cateterismo derecho). Sería de también de relevancia clínica conocer cómo cambian estos parámetros en pacientes con insuficiencia cardíaca o con alteraciones cardíacas, ya que previsiblemente estas variaciones serían de mayor grado y presentarían mayores implicaciones pronósticas y terapéuticas. Asimismo, debido a la población seleccionada, tenemos una baja prevalencia de HP grave, situación en la que serían previsibles también unos cambios más marcados con la variación en la precarga, al existir menor reserva en los elementos constituyentes de la unidad cardio-pulmonar.

c) El conocimiento de diferentes parámetros clínicos y ecocardiográficos que pueden asociarse a mayor incidencia de ITF resulta particularmente importante en la actualidad, por sus

implicaciones pronósticas y por existir diferentes estrategias terapéuticas que también pueden modular su aparición. La ITF es más prevalente en mujeres que en hombres, según se ha observado repetidamente en la literatura y en la práctica clínica. Sin embargo, no se conocían los factores asociados a esta diferente presentación según el sexo. La mayor incidencia de esta alteración valvular en mujeres con FA puede ayudar a decidir sobre estrategias terapéuticas en este grupo de población, y plantea la necesidad de nuevos protocolos de estudio más amplios y que excluyan otros factores confusores. También sería de interés valorar en nuevos estudios la progresión de la ITF en hombres y mujeres, y su modificación en función de diferentes estrategias terapéuticas (por ejemplo anuloplastia tricuspídea coincidiendo con otra cirugía cardíaca o implantación de marcapasos sin cable).

## 9. Bibliografía

1- Starr I, Jeffers WA, Meade RH. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *Am Heart J* 1943;26:291–301.

2- Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*. 2009;120:992-1007.

3- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.

4- Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, Kawut SM, Langleben D, Lumens J, Naeije R. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J*. 2019;53:1801900.

5- Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:153-9.

- 6- Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:222-232.
- 7- Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest.* 2007;131:94-100.
- 8- Berra G, Noble S, Soccia PM, Beghetti M, Lador F. Pulmonary hypertension in the elderly: a different disease? *Breathe (Sheff).* 2016;12:43-9.
- 9- Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J.* 1999;13:197-205.
- 10- Hosoda Y, Kawano K, Yamasawa F, Ishii T, Shibata T, Inayama S. Age-dependent changes of collagen and elastin content in human aorta and pulmonary artery. *Angiology.* 1984;35:615-21.
- 11- Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetters BJ, Maughan WL, Kass DA. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1221-7.
- 12- Hanson WL, Emhardt JD, Bartek JP, Latham LP, Checkley LL, Capen RL, Wagner WW Jr. Site of recruitment in the pulmonary microcirculation. *J Appl Physiol.* 1989;66:2079-83.
- 13- Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. *Compr Physiol.* 2016;6:897-943.

- 14- D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Hemodynamic changes after acute fluid loading in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2018;9:1-6.
- 15- Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail.* 2015;8:41-8.
- 16- Mahjoub H, Levy F, Cassol M, Meimoun P, Peltier M, Rusinaru D, Tribouilloy C. Effects of age on pulmonary artery systolic pressure at rest and during exercise in normal adults. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:635-40.
- 17- Khan AA, Al-Omary M, Renner I, Ul Haque E, Ekmejian A, Hussain M, Quiqueree L, Collins NJ, Turner S. Echocardiographic assessment of pulmonary artery systolic pressure following treadmill stress testing. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:1278-1282
- 18- Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:658-66.
- 19-Raina A, Meeran T. Right Ventricular Dysfunction and Its Contribution to Morbidity and Mortality in Left Ventricular Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15:94-105.
- 20- Cameli M, Pastore MC, Henein MY, Mondillo S. The left atrium and the right ventricle: two supporting chambers to the failing left ventricle. *Heart Fail Rev.* 2019;24:661-669.

21- Richter MJ, Peters D, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Sommer N, Gall H, Grimminger F, Seeger W, Tello K. Evaluation and Prognostic Relevance of Right Ventricular-Arterial Coupling in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:116-119.

22- Andersen S, Nielsen-Kudsk JE, Vonk Noordegraaf A, de Man FS. Right Ventricular Fibrosis. *Circulation.* 2019;139:269-285.

23- Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2331-6.

24- Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:405-9.

25- Dietz MF, Goedemans L, Vo NM, Prihadi EA, van der Bijl P, Gersh BJ, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic Implications of Significant Isolated Tricuspid Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation Without Left-Sided Heart Disease or Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol.* 2020 Nov 15;135:84-90.

26- Mutlak D, Aronson D, Lessick J, Reisner SA, Dabbah S, Agmon Y. Functional tricuspid regurgitation in patients with pulmonary hypertension: is pulmonary artery pressure the only determinant of regurgitation severity? *Chest.* 2009;135:115-121.

27- Silbiger JJ. Atrial functional tricuspid regurgitation: An underappreciated cause of secondary tricuspid regurgitation. *Echocardiography.* 2019;36:954-957.

- 28- Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation: Characteristics and Prognostic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar;12(3):491-499.
- 29- Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984;70:657-62.
- 30- Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, Reeder GS, Nishimura RA, Tajik AJ. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:750-6.
- 31- Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, Kamp A, Rich S. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest*. 2011;139:988-993.
- 32- Amsallem M, Sternbach JM, Adigopula S, Kobayashi Y, Vu TA, Zamanian R, Liang D, Dhillon G, Schnittger I, McConnell MV, Haddad F. Addressing the Controversy of Estimating Pulmonary Arterial Pressure by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:93-102.
- 33- Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S, Katus HA, Mereles D. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001103.
- 34- Greiner S, Jud A, Aurich M, Geisenberger C, Uhlmann L, Hilbel T, Kieser M, Katus HA, Mereles D. Prognostic relevance of elevated pulmonary arterial pressure assessed non-

invasively: Analysis in a large patient cohort with invasive measurements in near temporal proximity. *PLoS One*. 2018;13:e0191206.

35- Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1021-7.

36- Naing P, Kuppusamy H, Scalia G, Hillis GS, Playford D. Non-Invasive Assessment of Pulmonary Vascular Resistance in Pulmonary Hypertension: Current Knowledge and Future Direction. *Heart Lung Circ*. 2017;26:323-330.

37- Rajagopalan N, Simon MA, Suffoletto MS, Shah H, Edelman K, Mathier MA, López-Candales A. Noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance in pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2009;26:489-94.

38- Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of noninvasive estimate of pulmonary vascular resistance to predict mortality, heart failure, and adverse cardiovascular events in Patients With stable coronary artery disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2008;101:762-6.

39- Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1451-1464.

40- Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1206-7.

41- Opotowsky AR, Clair M, Afilalo J, Landzberg MJ, Waxman AB, Moko L, Maron BA, Vaidya A, Forfia PR. A simple echocardiographic method to estimate pulmonary vascular resistance. *Am J Cardiol.* 2013;112:873-82.

42- Badano LP, Muraru D, Enriquez-Sarano M. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J.* 2013;34:1875-85.

43- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117:1436-48.

44- Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wiegers SE, Forfia PR. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011;140:27-33.

45- Hammarström E, Wranne B, Pinto FJ, Puryear J, Popp RL. Tricuspid annular motion. *J Am Soc Echocardiogr.* 1991;4:131-9.

46- Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A, Schaadt BK, Oh JK, Hassager C. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr.* 2006 Dec;7(6):430-8.

47- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1034-41.

48- Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, Gavazzi A, Tavazzi L. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;85:837-42.

49- Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2006;27:2879-88.

50- Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lisi M, Mondillo S. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:47-52.

51- Shukla M, Park JH, Thomas JD, Delgado V, Bax JJ, Kane GC, Howlett JG, White JA, Fine NM. Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2018;34:1069-1078.

52- Bolignano D, Rastelli S, Agarwal R, et al. Pulmonary hypertension in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:612-22.

53- Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43:S121-31.

54- Hansen L, Burks M, Kingman M, Stewart T. Volume Management in Pulmonary Arterial Hypertension Patients: An Expert Pulmonary Hypertension Clinician Perspective. *Pulm Ther*. 2018;4:13-27.

55- McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797-802.

56- Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation*. 2009;119:2663-70.

57- Bannehr M, Edlinger CR, Kahn U, Liebchen J, Okamoto M, Hähnel V, Dworok V, Schipmann F, Kücken T, Bramlage K, Bramlage P, Haase-Fielitz A, Butter C. Natural course of tricuspid regurgitation and prognostic implications. *Open Heart*. 2021;8:e001529.

58- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-2791.

- 59- Mutlak D, Khalil J, Lessick J, Kehat I, Agmon Y, Aronson D. Risk Factors for the Development of Functional Tricuspid Regurgitation and Their Population-Attributable Fractions. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:1643-1651.
- 60- Zhao SX, Soltanzad N, Swaminathan A, Ogden WD, Schiller NB. Frequency and Associated Clinical Features of Functional Tricuspid Regurgitation in Patients With Chronic Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;119:1371-1377.
- 61- Cirit M, Ozkahya M, Cinar CS, et al. Disappearance of mitral and tricuspid regurgitation in haemodialysis patients after ultrafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:389-92.
- 62- Topilsky Y, Tribouilloy C, Michelena HI, Pislaru S, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Pathophysiology of tricuspid regurgitation: quantitative Doppler echocardiographic assessment of respiratory dependence. *Circulation*. 2010;122:1505-13.
- 63- Miglioranza MH, Mihăilă S, Muraru D, Cucchini U, Iliceto S, Badano LP. Variability of Tricuspid Annulus Diameter Measurement in Healthy Volunteers. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:864-6.
- 64- Muraru D, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, Bartos D, Aruta P, Mihaila S, Popescu BA, Iliceto S, Basso C, Badano LP. Functional Regurgitation of Atrioventricular Valves and Atrial Fibrillation: An Elusive Pathophysiological Link Deserving Further Attention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:42-53

## 10.Anexo

*“Sex-Related Differences in the Mechanism of Functional Tricuspid Regurgitation”*

Gual-Capllonch F, Cediell G, Ferrer E, Teis A, Juncà G, Vallejo N, López-Ayerbe J, Bayes-Genis A. Heart Lung Circ. 2021 Jan;30:e16-e22. doi: 10.1016/j.hlc.2020.06.018.

PMID: 32771383



*“Sex-Related Differences in the Mechanism of Functional Tricuspid Regurgitation”*

Gual-Capllonch F, Cediél G, Ferrer E, Teis A, Juncà G, Vallejo N, López-Ayerbe J, Bayes-Genis A. Heart Lung Circ. 2021 Jan;30:e16-e22. doi: 10.1016/j.hlc.2020.06.018.

PMID: 32771383

Pag 1

*“Sex-Related Differences in the Mechanism of Functional Tricuspid Regurgitation”*

Gual-Capllonch F, Cediell G, Ferrer E, Teis A, Juncà G, Vallejo N, López-Ayerbe J, Bayes-Genis A. Heart Lung Circ. 2021 Jan;30:e16-e22. doi: 10.1016/j.hlc.2020.06.018.

PMID: 32771383

Pag 2

*“Sex-Related Differences in the Mechanism of Functional Tricuspid Regurgitation”*

Gual-Capllonch F, Cediell G, Ferrer E, Teis A, Juncà G, Vallejo N, López-Ayerbe J, Bayes-Genis A. Heart Lung Circ. 2021 Jan;30:e16-e22. doi: 10.1016/j.hlc.2020.06.018.

PMID: 32771383

Pag 3

*“Sex-Related Differences in the Mechanism of Functional Tricuspid Regurgitation”*

Gual-Capllonch F, Cediell G, Ferrer E, Teis A, Juncà G, Vallejo N, López-Ayerbe J, Bayes-Genis A. Heart Lung Circ. 2021 Jan;30:e16-e22. doi: 10.1016/j.hlc.2020.06.018.

PMID: 32771383

Pag 4

*“Sex-Related Differences in the Mechanism of Functional Tricuspid Regurgitation”*

Gual-Capllonch F, Cediell G, Ferrer E, Teis A, Juncà G, Vallejo N, López-Ayerbe J, Bayes-Genis A. Heart Lung Circ. 2021 Jan;30:e16-e22. doi: 10.1016/j.hlc.2020.06.018.

PMID: 32771383

Pag 5

*“Sex-Related Differences in the Mechanism of Functional Tricuspid Regurgitation”*

Gual-Capllonch F, Cediell G, Ferrer E, Teis A, Juncà G, Vallejo N, López-Ayerbe J, Bayes-Genis A. Heart Lung Circ. 2021 Jan;30:e16-e22. doi: 10.1016/j.hlc.2020.06.018.

PMID: 32771383

Pag 6

*“Sex-Related Differences in the Mechanism of Functional Tricuspid Regurgitation”*

Gual-Capllonch F, Cediél G, Ferrer E, Teis A, Juncà G, Vallejo N, López-Ayerbe J, Bayes-Genis A. Heart Lung Circ. 2021 Jan;30:e16-e22. doi: 10.1016/j.hlc.2020.06.018.

PMID: 32771383

Pag 7