



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESIS DOCTORAL

**Disfunción diastólica del ventrículo derecho en las cardiopatías
congénitas: reevaluación del patrón restrictivo**

Maria Antònia Pijuan Domènech

Director:
Ignacio Ferreira González

Tutora:
Pilar Tornos Mas

Programa de Doctorado en Medicina

**Departamento de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona**

2018

*“Les coses importants són les que no ho semblen”
Mercè Rodoreda*

A la meva família

En primer lugar me gustaría agradecer esta tesis al Doctor Jaume Casaldàliga, que ha sido el impulsor y mentor desde sus inicios. Le agradezco la orientación y la visión global de la misma. Sus aportaciones le han añadido valor científico al presente trabajo de investigación. También aprovecho para agradecerle todos los años de trabajo compartido y sus enseñanzas desde el punto de vista tanto científico como humano. Sin sus enseñanzas y guía, sería imposible haber desarrollado mi labor como médico en la Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto.

Me gustaría agradecer al Dr. Ignacio Ferreira, el director de la tesis en el último periodo, sus consejos y Supervisión. Su visión científica excepcional ha sido fundamental para sacar el mejor partido a los datos. Su dedicación, disponibilidad y comprensión han mantenido mi ilusión por el proyecto.

A mi tutora la Dra Pilar Tornos, por ser el pilar académico y clínico en el que nos gustaría reflejar todos los que hemos sido residentes suyos.

A todo el Servicio de Cardiología, en especial al Dr. Garcia-Dorado, que impulsa y lidera el espíritu científico de este Servicio.

A la Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto, con la Dra Laura Dos al frente, la Dra Berta Miranda y la Dra María Teresa Subirana. Aparte de ser excelentes compañeras y profesionales con los que comparto el día a día, me han ayudado a mantener las fuerzas para finalizar este proyecto. A todos mis compañeros de Cardiología Pediátrica.

Agradecer al Dr. Victor Pineda y al Dra Filipa Valente por sus cálculos mediante resonancia y la Dra Silvia Montserrat en los cálculos del strain auricular, todos ellos colaborando con la excelente disponibilidad y profesionalidad que les caracteriza.

A mis amigos, en especial, a la Dra Nuria Rivas y a su familia, sin su ayuda y soporte no hubiera podido completar la edición y maquetación de esta tesis. A las

AGRADECIMIENTOS

Dras Beatriz Lobo y Eva Domingo, pero también a los amigos de fuera, Eva Serrano, Sigrid Tanghe, la Dra Lourdes Ruiz, la Dra Verónica Seidel. Todos ellos me han escuchado y animado en el largo proceso de esta tesis.

También a mi tío, el Dr. Enric Domènech, que he tenido siempre como modelo a seguir desde la infancia. A mis primas, Montse y Eulàlia, siempre dispuestas a escuchar y dar buenos consejos.

Quisiera dedicar esta tesis a mi hermana Marta ya mi cuñado Enric, que me han apoyado siempre y especialmente a los últimos meses de la elaboración de la tesis. Pero sobre todo a mis padres, que me han inculcado desde pequeña la ilusión por aprender cada día un poco que me ha llevado hasta la redacción de esta tesis.

LISTADO DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|---|
| AAD | área auricular derecha |
| AADi | área auricular derecha indexada |
| AD | aurícula derecha |
| AI | aurícula izquierda |
| AP | arteria pulmonar |
| SC | superficie corporal |
| CC | cardiopatías congénitas |
| CS | controles sanos |
| DE | desviación estándar |
| EP | estenosis valvular pulmonar |
| ETT | ecografía transtorácica |
| FAP% | porcentaje del flujo anterógrado pulmonar dependiente de la contracción auricular |
| FAP%-vol | porcentaje de flujo anterógrado pulmonar calculado por RM dependiente de la contracción auricular |
| FLS | fracción de llenado sistólico |
| FE | fracción de eyección |
| FEVD | fracción de eyección del VD |
| FEVI | fracción de eyección del VI |
| FR | fracción regurgitante de la insuficiencia pulmonar |
| FSA | flujo sistólico pulmonar |
| FSA-RM | flujo sistólico pulmonar cuantificado mediante RM |
| FTDA | flujo telediastólico anterógrado |
| FTDA-e | velocidad de onda A durante la espiración en la AP principal |
| FTDA_i | velocidad de onda A durante la inspiración en la AP principal |
| FTDA-vol | flujo sistólico pulmonar cuantificado mediante RM |
| HTAP | hipertensión arterial pulmonar primaria |
| IC | insuficiencia cardíaca |
| ICC | coeficiente de correlación intraclass |
| IP | insuficiencia pulmonar |
| IT | insuficiencia tricuspídea |
| IVT | integral velocidad/tiempo |

ABREVIATURAS

| | |
|-------------------|---|
| IVT-FSA | IVT del componente sistólico del flujo pulmonar anterógrado |
| IVT- FTDA | IVT del flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la AP principal. |
| IVT onda A | IVT de la onda A retrógrada |
| ITV onda D | IVT de la onda diastólica anterógrada |
| ITV onda S | IVT de la onda sistólica anterógrada |
| Onda A | velocidad máxima de la onda A retrógrada |
| Onda D | velocidad máxima de la onda diastólica anterógrada |
| Onda S | velocidad máxima de la onda sistólica anterógrada |
| Onda V | velocidad pico de la onda diastólica retrógrada precoz |
| PAD | presiones auriculares derechas |
| PAPd | presión arteria pulmonar diastólica |
| PR | patrón restrictivo |
| PTA | parche transanular |
| PTDVD | presión telediastólica VD |
| RM | resonancia magnética |
| RVP | reemplazo valvular pulmonar |
| VCI | vena cava inferior |
| VCS | vena cava superior |
| VD | ventrículo derecho |
| VI | ventrículo izquierdo |
| VSH | venas suprahepáticas |
| VTDVD | volumen telediastólico del VD |
| VTDVDi | volumen telediastólico del VD indexado para SC |
| VTDVii | volumen telediastólico del VI indexado para SC |
| VTDVI | volumen telediastólico del VI |
| VTSDV | volumen telesistólico del VD |
| VTSVI | volumen telesistólico del VI |
| VTSDVi | volumen telesistólico del VD indexado para SC |
| VTSVii | volumen telesistólico del VI indexado para SC |
| SC | superficie corporal |
| SGAD | strain global de la AD |
| SRADs | pico de strain rate sistólico de la AD |

| | |
|---------------|--|
| SRADe | pico de strain rate diastólico precoz de la AD |
| SRADa | pico de strain rate diastólico tardío de la AD |
| RMAAD | área AD cuantificada mediante RM |
| RMAADi | área AD indexada cuantificada mediante RM |
| TdF | tetralogía de Fallot |
| TSVD | tracto de salida de ventrículo derecho |
| VD | ventrículo derecho |
| VR | volumen regurgitante |

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUCCIÓN..... | 19 |
| 1.1.- Disfunción diastólica VD | 24 |
| 1.1.1. Flujos en VCS y VSH..... | 26 |
| 1.2.- Disfunción diastólica: patrón restrictivo | 27 |
| 1.3.- Controversia de la implicación pronóstica del PR..... | 29 |
| 1.4.- Patrón primario/secundario; distribución bimodal..... | 33 |
| 1.5.- Definición de PR en la literatura..... | 35 |
| 1.6.- Correlación de métodos invasivos y no invasivos | 37 |
| 1.7.- Implicaciones de la dilatación auricular derecha..... | 39 |
| 1.8.- Función auricular | 43 |
| 1.9.- Strain auricular | 45 |
| 1.9.1.- Strain auricular derecho | 45 |
| 2 JUSTIFICACIÓN | 47 |
| 3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS..... | 53 |
| 3.1.- Hipótesis | 55 |
| 3.1.1.- Principal | 55 |
| 3.1.2.- Hipótesis secundaria | 55 |
| 3.2.- Objetivos | 56 |
| 3.2.1.- Objetivo principal | 56 |
| 3.2.2.- Objetivos secundarios | 56 |
| 4 MÉTODOS | 57 |
| 4.1.- Población de estudio | 59 |
| 4.1.1.- Población control | 59 |
| 4.2.- Protocolo de realización de ETT | 60 |
| 4.2.1.- Estudio de VCS..... | 62 |
| 4.2.2.- VSH..... | 65 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2.3.- Strain auricular | 67 |
| 4.3.- Estudio mediante RM | 68 |
| 4.4.- Análisis estadístico | 71 |
| 5 RESULTADOS | 73 |
| 5.1.- Características de la población a estudio | 75 |
| 5.2.- Resultados ecocardiográficos del FTDA de la población a estudio | 78 |
| 5.3.- Análisis del flujo de VCS y de VSH en pacientes..... | 79 |
| 5.4.- Resultados del análisis de FTDA mediante RM en pacientes..... | 80 |
| 5.5.- Resultados en CS..... | 81 |
| 5.5.1.- Resultados en los controles pareados por edad y sexo con los pacientes | 81 |
| 5.6.- Resultados ecocardiográficos del FTDA en CS..... | 83 |
| 5.7.- Análisis de los resultados de VCS y de VSH en los CS. | 83 |
| 5.8.- Resultados de los parámetros cuantificados mediante RM de los CS | 85 |
| 5.9.- Comparación entre CS y pacientes..... | 86 |
| 5.9.1.- Comparativa en las mediciones del FTDA mediante ETT | 86 |
| 5.10.- Comparativa de las mediciones realizadas en VCS y VSH..... | 87 |
| 5.11.- Criterios diagnósticos de PR..... | 89 |
| 5.11.1.- Criterios ecocardiográficos diagnósticos de PR ... | 89 |
| 5.11.2.- Criterios diagnósticos de PR mediante RM..... | 90 |
| 5.12.- Estudio de la concordancia de PR entre RM y ecocardiografía..... | 93 |

| | |
|--|------------|
| 5.13.- Resultados del análisis del grado de dilatación y función AD: comparativa entre pacientes y CS | 96 |
| 5.13.1.- Descripción de los resultados de la dilatación auricular derecha y de la función auricular derecha | 96 |
| 5.14.- Análisis de los determinantes del grado de dilatación AD y de la función AD cuantificada mediante strain. Análisis bivariado | 97 |
| 5.15.- Análisis de los determinantes del grado de dilatación auricular derecha y de la función AD cuantificada mediante strain. Análisis multivariable | 101 |
| 5.15.1.- Modelos multivariantes para la predicción del área auricular derecha cuantificada mediante ecocardiografía | 101 |
| 5.15.2.- Modelo multivariable para la predicción del RMAADi | 102 |
| 5.15.3.- Modelo multivariable para la predicción del SGAD cuantificada mediante ecocardiografía..... | 106 |
| 5.16.- Resultados del análisis de la concordancia inter e intraobservador | 107 |
| 6 DISCUSIÓN | 109 |
| 6.1.- Resumen de los hallazgos..... | 111 |
| 6.2.- Análisis del grupo control | 112 |
| 6.3.-. Variables demográficas de los pacientes a estudio: comparativa con otras series | 115 |
| 6.4.- Factores explicativos del significado del FTDA..... | 117 |
| 6.5.- Resultados en VSH y VCS | 122 |
| 6.6.- Resultados obtenidos mediante RM | 122 |
| 6.7.- Definición cuantitativa del PR | 123 |
| 6.8.- Mecanismos de dilatación auricular | 126 |

| | |
|---|-----|
| 6.8.1.- Factores explicativos del AAD | 126 |
| 6.8.2.- Factores que no predicen la dilatación AD | 128 |
| 6.8.3.- Factores predictores de dilatación de AD | 133 |
| 6.9.- Análisis del SGAD | 136 |
| 6.9.1.- Factores que no predicen la función AD cuantificada mediante strain..... | 138 |
| 6.9.2.- Factores predictores de la función AD cuantificada mediante strain..... | 140 |
| 7 CONCLUSIONES..... | 143 |
| 8 LIMITACIONES..... | 147 |
| 9 LÍNEAS DE FUTURO..... | 151 |
| 10 BIBLIOGRAFÍA..... | 155 |

1 INTRODUCCIÓN

Gracias a los avances de la cardiología Pediátrica y la cirugía cardíaca la gran mayoría de pacientes afectados de cardiopatías congénitas (CC) alcanzan la edad adulta (1), de manera que la cifra de pacientes con CC que ya han alcanzado la edad adulta, supera los de edades pediátricas (2). A pesar de las elevadas cifras de supervivencia, las complicaciones a largo plazo de las CC están presentes, por lo que en la mayoría de casos se requiere un seguimiento a largo plazo. Entre la población adulta existe una proporción elevada que presentan CC que incluyen originalmente estenosis significativa a la salida del ventrículo derecho (VD) (3) y que requirieron en su reparación quirúrgica la realización de ampliación del mismo, ya sea mediante valvulotomía, infundibulectomía o ampliación mediante parche transanular (PTA).

La presencia de insuficiencia pulmonar (IP) en relación a la cirugía reparadora inicial, se ha considerado uno de los problemas princeps a largo plazo de los adultos con CC, lo que ha dado lugar a un buen número de estudios y publicaciones científicas de esta condición (4-9). En este sentido, el restablecimiento de la función valvular pulmonar mediante el reemplazo valvular pulmonar (RVP), constituye el motivo más frecuente de reintervención en todas las Unidades de CC del Adulto (10), aunque su efecto protector a largo plazo en términos de supervivencia y de disminución de muerte súbita no se ha demostrado (11).

El efecto deletéreo de la IP se produce de forma muy larvada y a largo plazo, dada la relativa buena adaptación del VD a la regurgitación pulmonar. Sin embargo, su presencia se relaciona con la dilatación y disfunción VD y con complicaciones tardías como arritmias supraventriculares, ventriculares y de muerte súbita (4). Aunque se considera que la adaptación a IP depende de la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho (VD) (12), la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) es también fundamental en esta población de pacientes, y su alteración, de etiología multifactorial, puede ocasionar también un efecto deletéreo en pacientes con CC por la interacción ventrículo-ventricular. Así, la disfunción sistólica VI es factor de riesgo de muerte global y súbita en la población global adulta de CC y particularmente, en pacientes con tetralogía de Fallot (TdF) intervenida (13, 14, 15, 16, 17, 18).

INTRODUCCIÓN

La disfunción sistólica del VD fundamentalmente es consecuencia de la sobrecarga de volumen mantenida desde la cirugía reparadora (19), aunque se ve favorecida por la presencia de amplios parches y zonas aneurismáticas en el tracto de salida de VD (TSVD) también en relación a la cirugía reparadora (20). En términos generales, la disfunción sistólica del VD aparece tardíamente a pesar de la severidad de la IP, aunque su diagnóstico puede verse infraestimado en presencia de fracciones regurgitantes muy altas en el contexto de IP asociada con o sin insuficiencia tricuspídea (IT) que mantengan el cálculo de la fracción de eyección (FE) en límites de normalidad. La información longitudinal de la que disponemos de pacientes con TdF reparada con IP residual mostraría que la dilatación del VD se produce de modo relativamente rápido en los primeros años, para presentar un leve incremento de tamaño durante la adolescencia pero sin observarse cambios en la clase funcional y manteniendo la FE del VD (FEVD) dentro de los límites de la normalidad (21). El efecto de la IP sobre la función sistólica del VD podría ser una cuestión mucho más prolongada en el tiempo. De hecho, la prevalencia de disfunción sistólica ventricular derecha es mucho mayor cuando se estudian los pacientes en la 4ª o 5ª década de la vida; en estas poblaciones la mayoría de pacientes presentan algún grado de disfunción sistólica de VD y de VI (22), aunque puede ser que el tipo de técnica quirúrgica, la edad en el momento de la cirugía reparadora y las distintas técnicas de protección miocárdica durante la intervención, justifiquen las diferencias observadas cuando se compara esta población con poblaciones operadas en era quirúrgica más reciente.

La etiología de la IP parte prácticamente siempre de la premisa inicial de una estenosis pulmonar significativa que provoca una sobrecarga de presión del VD durante todo el periodo postnatal antes de la reparación. Por tanto, la sobrecarga de volumen se produce, a diferencia de otras situaciones (como en el caso de comunicación interauricular), sobre una cavidad ventricular con sobrecarga previa de presión. La alteración no solamente de la capacidad contráctil, sino también de la capacidad de relajación del VD, determinará la tolerancia del paciente a la IP.

En la mayoría de estudios a largo plazo, la edad tardía en el momento de la reparación se considera un factor de riesgo para presentar complicaciones a largo

plazo. Aunque el motivo del peor pronóstico puede estar relacionado con el efecto prolongado de la sobrecarga de presión y la alteración de la distensibilidad ventricular derecha, otros factores podrían contribuir. En concreto, la disfunción sistólica izquierda y derecha como consecuencias deletéreas de la cianosis prolongada pueden justificar el peor pronóstico de la cirugía tardía en el caso de obstrucción asociada a cortocircuito derecha-izquierda, como en la TdF o en la estenosis valvular pulmonar (EP) asociada a comunicación interauricular o del foramen oval permeable. Un estudio reciente que incluyó casi un millar de pacientes mostró que la persistencia de hipertrofia VD es un factor de riesgo independiente de la presencia de EP residual y de la disfunción sistólica de ambos ventrículos, para complicaciones a largo plazo en la TdF; los autores especulan que la hipertrofia VD podría estar en relación a una respuesta de mala adaptación a la sobrecarga de volumen y/o presión (23). En el mismo estudio y de forma llamativa, el grado de dilatación VD no resultó ser un factor independiente de mal pronóstico en esta población de pacientes.

De forma paralela al estudio de la disfunción diastólica en la patología izquierda, el interés del estudio de la disfunción diastólica del VD y su implicación a largo plazo se ha incrementado a lo largo de los años. De hecho, se ha mantenido en controversia durante años el posible efecto beneficioso/deletéreo de la disfunción diastólica del VD, si bien los diferentes métodos de diagnóstico de esta condición pueden haber influido en las diferencias observadas en los resultados de diversos estudios (véase más adelante).

- ✓ *El efecto de la insuficiencia pulmonar (IP) sobre el ventrículo derecho (VD) se produce de forma larvada y bien tolerada durante décadas.*
- ✓ *La adaptación a la IP depende de la función sistólica y diastólica.*
- ✓ *La perspectiva que ofrece el estudio creciente de la evolución de esta población de pacientes, aporta un mayor interés en el conocimiento y estudio de la función diastólica de VD.*

1.1.- Disfunción diastólica VD

En relación con el interés despertado en la literatura científica y en la práctica clínica por la disfunción diastólica del VD, tanto en la Cardiología Pediátrica como en la Cardiología de las CC se iniciaron estudios no invasivos para su valoración. Aplicando los conceptos del estudio de la disfunción diastólica del VI se puede evaluar el patrón de los flujos de entrada del VD mediante el análisis del Doppler pulsado del patrón transtricuspídeo, que a diferencia del patrón transmitral, debe realizarse en las distintas fases del ciclo respiratorio. Lo mismo ocurre con los valores obtenidos mediante Doppler tisular de las ondas e' y a' .

La evaluación no invasiva de la disfunción diastólica en el VD mantiene las dificultades de la medición de la función diastólica no invasiva del VI (24), añadiéndose además como complicación adicional la gran variabilidad dependiente de las fases respiratorias y, por tanto, la necesidad de obtener las mediciones en las distintas fases del ciclo respiratorio. De forma paralela a los obtenidos para el VI, en las guías de práctica clínica (25) proponen para el estudio de la disfunción diastólica ventricular derecha los siguientes parámetros: patrón transtricuspídeo con $E/A > 2,1$ o $< 0,8$. Relación E/e' con valor >6 , Valor $e'/a' > 1,2$ o $< 0,6$, donde:

E = valor de la velocidad transtricuspídea correspondiente al llenado precoz

A = velocidad de llenado transtricuspídeo coincidente con la contracción auricular

e' = valor de la velocidad de llenado precoz obtenido mediante Doppler tisular en el anillo tricuspídeo

a' = velocidad de llenado durante la contracción auricular obtenida mediante Doppler tisular en el anillo valvular.

Las guías de práctica clínica también recomiendan la valoración del tamaño de aurícula derecha (AD) como índice indirecto de la presencia de disfunción diastólica derecha (véase más adelante).

A pesar de que estos valores se mencionan en las guías de práctica clínica, existe escasa información al respecto y su estudio no se encuentra estandarizado en la

mayoría de exámenes ecocardiográficos habituales. Prueba de ello es que en una revisión realizada en unidades terciarias de CC del adulto en Estados Unidos, únicamente el 20 % de los estudios ecocardiográficos incluyeron los datos de la relación E/A en el Doppler tricuspídeo y en el Doppler tisular del anillo tricuspídeo (26). En dicho estudio, que comprendía más de 500 pacientes con TdF, pudo estudiarse el patrón transtricuspídeo (no consta el momento del ciclo respiratorio durante el cual se realiza) y/o el valor del Doppler tisular en unos 100 pacientes, y se observó que un 50% de los pacientes en los que se obtuvo dicha información, con una media de edad de 37 años, presentaban alteración diastólica, siendo esta más prevalente en presencia de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial y la diabetes. La presencia de disfunción diastólica VD cuantificada mediante Doppler o Doppler tisular no se correlacionó con otros parámetros ecocardiográficos, como la función sistólica VD, ni con la presencia de IP o IT severas, aunque la mayoría de pacientes incluidos en esta serie ya habían sido sometidos a RVP. El estudio no especifica cuál de los parámetros incluidos en las guías de práctica clínica se encontraban alterados en estos pacientes. Sin embargo, otros autores sugieren que el patrón E/A no es válido en esta población de pacientes, ya que tras el RVP la razón E/A se incrementa del mismo modo que también lo hace el E/e' ya que la media del valor de la onda E aumenta tras la cirugía de forma sistemática (27).

El parámetro más extensamente utilizado para la estimación de la presión AD (PAD) es el diámetro de la vena cava inferior (VCI) y su colapsabilidad. Dicho parámetro, aunque tiene gran valor para distinguir pacientes con PAD normales respecto a pacientes con PAD altas, presenta menor fiabilidad en situaciones con valores intermedios (28,29,30). De forma fisiológica, la VCI puede estar dilatada en pacientes con PAD normal como, por ejemplo, entre jóvenes, especialmente los deportistas, o en presencia de válvula de Eustaquio prominente. Algunos autores consideran que la medición de volúmenes auriculares derechos es mejor que la valoración de la VCI y su colapsabilidad para estimar la PAD (31).

Por ello las guías de práctica clínica (25) aconsejan utilizar concomitantemente otros parámetros Doppler en los flujos de la vena cava superior (VCS) y en venas

suprahepáticas (VSH), ya que en caso de ausencia de colapso con la inspiración, la especificidad de los resultados para PAD superior a 10 mmHg es de prácticamente el 100% pero es menor en caso de colapsabilidad intermedia (24).

1.1.1. Flujos en VCS y VSH

***Se puede encontrar en el apartado Métodos (página 63) un recordatorio del significado de las ondas de flujo en VSH y VCS. En las VSH se ha utilizado la fracción de llenado sistólica (FLS) que es la razón de la integral velocidad /tiempo (IVT) entre el flujo sistólico (S) y la suma del (S) y el diastólico (D) en VSH: $IVT-S / (IVT-S + IVT-D)$. Además, se cuantifica la velocidad y la IVT de la onda retrógrada coincidente con la contracción auricular (IVT onda A en VSH).

Los patrones de flujo de entrada en la AD dependen de la complianza y relajación de la AD, y en presencia de IT severa y en relación al movimiento del anillo tricuspídeo se pueden alterar. Además, en presencia de alteraciones del ritmo no son valorables: los pacientes en fibrilación auricular presentan un descenso de la onda S. En presencia de intervalo PR corto, el valor de la onda A reversa es aparente, y en caso de intervalo PR largo pueden aparecer patrones alterados, como una onda sistólica previa a la onda S anterógrada o en caso de disociación AV o PR muy prolongado inversión sistólica sin que exista IT significativa. También, en caso de presencia de extrasistolia ventricular o bloqueo aurículo-ventricular completo, pueden observarse ondas A retrógradas prominentes (32).

- ✓ *La valoración de la disfunción diastólica del ventrículo derecho (VD) debe incluir las distintas fases respiratorias,*
- ✓ *La valoración del flujo de venas suprahepáticas (VSH) y vena cava superior (VCS) puede añadir valor al estudio de la vena cava inferior (VCI) y su colapsabilidad en relación a la estimación de la presión auricular derecha.*

1.2.- Disfunción diastólica: patrón restrictivo

Otro parámetro no invasivo para estimar la disfunción diastólica surgió en los pacientes con CC. Así, el parámetro no invasivo más estudiado en la literatura en relación con la disfunción diastólica del VD, en el contexto de las CC, no es el estudio del patrón transtricuspídeo o de VSH, sino la presencia de flujo telediastólico o presistólico anterógrado en la arteria pulmonar (FTDA). Dicho fenómeno no puede utilizarse, como veremos más adelante, en otras condiciones de disfunción diastólica ventricular derecha en las que coexiste hipertensión arterial pulmonar.

En pacientes con CC y lesiones obstructivas del (TSVD) reparadas se ha descrito la denominada **fisiología restrictiva o patrón restrictivo (PR)**, como el principal indicador no invasivo de disminución de la complianza de VD o disfunción diastólica (33), y su estudio ha motivado mucho interés entre los cardiólogos especializados en CC, aunque su significado ha sido muy discutido a lo largo de los años. Mucho menor es el interés y la información al respecto de su presencia en las CC no reparadas, ya sea en la infancia o en la edad adulta (34, 35).

En los años 80, en estudios realizados durante el postoperatorio inmediato de pacientes con CC y estenosis significativa del TSVD, se observó un fenómeno que consiste en la presencia de un FTDA detectado mediante Doppler pulsado. La presencia de dicho flujo se bautizó como fisiología restrictiva o PR (36). Los autores señalaron que este hallazgo ecocardiográfico se debía a la disminución de la distensibilidad del VD: el descenso de la distensibilidad permitiría que la presión telediastólica ventricular derecha (PTDVD), especialmente coincidiendo con la contracción auricular, iguale o supere a la presión arterial pulmonar diastólica (PAPd). En esa situación se produciría la apertura de la válvula pulmonar antes de la sístole ventricular, permitiendo el paso presistólico de flujo de VD a la arteria pulmonar (AP). Los autores consideraron que en estos casos el VD actuaría como un conducto pasivo sin capacidad para acomodarse al incremento de volumen procedente del llenado ventricular.

Por definición dicho mecanismo requeriría simultáneamente PTDVD altas y PAPd bajas. La primera descripción de la fisiología restrictiva o PR en CC se realizó en un pequeño grupo de pacientes durante el postoperatorio inmediato de reparación quirúrgica de la EP. En ellos se obtuvieron mediciones simultáneas invasivas y trazados mediante ecografía transtorácica (ETT) utilizando Doppler pulsado; se demostró un FTDA mediante Doppler pulsado cuando las presiones diastólicas del VD y de la AP se igualaron (37). Posteriormente se observó que un 50% de los pacientes con miocardiopatía restrictiva biventricular (38) presentaban FTDA. Los autores señalaron que dicho flujo se observó en los pacientes con PTDVD superiores a la PAPd, siendo en el resto no detectable por incremento patológico de la PAPd retrógrado en relación a las presiones altas de llenado ventricular izquierdo, que no permitían un gradiente positivo entre PTDVD y PAPd.

Posteriormente, el grupo de Cullen y Redington definieron en una serie de estudios postoperatorios la fisiología restrictiva del VD en pacientes postoperados de TdF, si bien el primer artículo en el que se describe y que es ampliamente referenciado por diversos autores, no es accesible (37). Atendiendo a los artículos que referencian dicho estudio en este trabajo, se define el PR si se observa una onda presistólica A en todo el ciclo respiratorio, de la que no especifica un valor de corte.

Basándose en los estudios de Cullen y Redington, en casi todos los estudios realizados referentes al PR se considera que existe PR siempre y cuando se produzca una apertura precoz de la válvula pulmonar a lo largo del ciclo respiratorio. Por tanto, la definición de la fisiología restrictiva se considera como “todo o nada” en la gran mayoría de trabajos publicados. Ello a pesar de que en algunos estudios realizados con Modo M en la década de los 70 se describió un fenómeno fisiológico por el que la válvula pulmonar presentaba una apertura precoz coincidiendo con la contracción auricular (39). Dicha apertura no se observó en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HTAP), por lo que se señaló como signo indirecto de ausencia de HTAP (40). En 1985 Gibbs estudió mediante Doppler pulsado a 50 pacientes sanos y demostró la presencia de una onda correspondiente con la contracción auricular en el tronco de la AP (41). Estos datos obtenidos en controles sanos no se consideraron posteriormente en los estudios realizados en pacientes

con CC reparada; en la mayoría de estudios centrados en la fisiología restrictiva no se confrontaron los datos del FTDA de los pacientes con CC reparada y los de los de controles sanos (CS); y únicamente en un estudio realizado en población pediátrica se definió el PR basándose en el punto de corte obtenido a través de CS (42).

- ✓ *El patrón restrictivo (PR) o apertura presistólica de la válvula pulmonar es el mecanismo relacionado con la disfunción diastólica VD más estudiado; la apertura permite el paso de flujo telediastólico anterógrado (FTDA).*
- ✓ *Su definición parte de su presencia constante durante el ciclo respiratorio. Se produce si las presiones telediastólicas de VD (PTDVD) superan a la presión arterial pulmonar diastólica (PAPd).*
- ✓ *Se ha definido el PR como fenómeno de todo o nada, a pesar de que algunos datos en controles sanos demostraron que se puede producir de forma fisiológica.*

1.3.- Controversia de la implicación pronóstica del PR

Redington et al. estudiaron la implicación pronóstica del PR a corto y largo plazo, especialmente en la TdF reparada. Se observó que la presencia del PR tenía un impacto negativo sobre el postoperatorio inmediato (43,44), puesto que se asociaba a prolongación del mismo, con situación de bajo gasto y peor tolerancia a la pérdida del ritmo sinusal en pacientes que presentaban, por otra parte, función sistólica preservada. En dichos estudios se definió el PR como la presencia de FTDA mantenido en todas las fases del ciclo respiratorio, sin considerar ningún valor de corte tal y como hemos mencionado previamente. Los pacientes con PR presentaban cifras de presión venosa central mayor que los pacientes sin PR; se consideró que el PR se debía a la baja distensibilidad del VD, situación que dificultaría su llenado, transmitiendo el efecto de la contracción auricular al tronco pulmonar con la consiguiente apertura precoz de su válvula.

El fenómeno despertó interés científico de tal modo que se realizaron diversos estudios con el objetivo de evaluar la presencia de PR en pacientes sometidos a cirugía reparadora durante la infancia y posterior seguimiento por las Unidades de

INTRODUCCIÓN

CC del adulto. En la población adulta con CC reparada en la infancia se documenta la presencia de PR en una proporción significativa; en presencia de fisiología restrictiva se acorta el tiempo y la fracción regurgitante (FR) de la IP. A largo plazo, y en relación con el acortamiento de la duración de la regurgitación pulmonar, la presencia de PR favorecería una menor dilatación ventricular derecha; en diversos estudios la presencia de PR se asoció a buen pronóstico y a mejor capacidad de esfuerzo, considerándose que la menor dilatación de cavidades entre los pacientes que lo presentaban era protector de eventos adversos (45-49). Entre los estudios que observaron dicho fenómeno, destaca el realizado en pacientes intervenidos de TdF en la infancia y con edad media en el momento de la evaluación de 28 años. Se observó en esta población una prevalencia de PR del 50%, definida de forma similar a lo descrito por Redington y Cullen. Dicho grupo de pacientes presentaban, de forma estadísticamente significativa, menor cardiomegalia y mejor capacidad de esfuerzo en la ergometría con consumo de gases, siendo la duración de la IP significativamente más corta que en el grupo sin restricción (45).

En otro estudio se observó que entre un grupo de niños con TdF intervenida, con cirugía reparadora realizada a los 4 años, siendo la media poblacional en el momento del estudio de 7 años, un 57% también presentaba PR, en este caso definido como velocidad de la onda A en el tronco de la AP superior a 0,30 cm/s. Los pacientes con PR presentaron menor cardiomegalia y menor amplitud del QRS (46).

Posterior a la publicación de los artículos en los que se definió el PR mediante el ETT, otros autores definieron la fisiología restrictiva utilizando la resonancia magnética (RM) para definir el FTDA (FTDA-vol). Se definió el PR mediante RM como la presencia de cualquier FTDA-vol coincidente con la contracción auricular (50). El diagnóstico de PR mediante RM se podía realizar de manera sencilla analizando el flujo pulmonar de forma rutinaria en los cortes habituales utilizados para la cuantificación de la FR de la IP.

La controversia en la literatura apareció a partir de las publicaciones relacionadas con el análisis del FTDA-vol. En dichos estudios, no solamente no se encontró una

asociación favorable entre la presencia de FTDA-vol y buena evolución a largo plazo, sino que la presencia de PR se asoció negativamente con la capacidad de esfuerzo de los pacientes (50-55) contradiciendo lo afirmado en los estudios donde el PR se había estudiado por métodos ecocardiográficos. Así, en el estudio de Helbing, (50) realizado en 19 pacientes, se observó una prevalencia del 68% de PR. No se observaron diferencias significativas en el grado de dilatación ventricular ni el grado de IP, y se observó que los pacientes con FTDA-vol no solamente no presentaban mejor clase funcional sino que la capacidad funcional era peor que la de los pacientes sin PR definido mediante RM. De nuevo, el diagnóstico de PR se realizó ante cualquier presencia de FTDA-vol, como un fenómeno de todo o nada. Cabe destacar que uno de estos estudios se realizó de forma basal y durante estrés (52) y en algunos pacientes el FTDA-vol aparece únicamente durante el estrés y en otros desaparece durante el estrés. Ello significaría que más que un fenómeno constante en el tiempo es un gradiente de presiones que puede variar según la situación hemodinámica.

En uno de los estudios se analizó la correlación entre la presencia de FTDA-RM y la fibrosis miocárdica documentada mediante el análisis de realce tardío mediante captación de gadolinio en una población de 31 niños con una edad media, en el momento del estudio, de 10 a. Se observó una correlación positiva entre la presencia de fibrosis y la presencia de FTDA-vol. En el grupo con fibrosis, entre los que el 87% mostraron FTDA-vol positivo, la media del volumen telediastólico del VD (VTDVD) y del volumen telesistólico del VD (VTSVD) era significativamente mayor que en el grupo sin fibrosis, entre los que la presencia de FTDA-vol fue únicamente del 9%. En este estudio se definió el FTDA-vol positivo si el valor era superior al 2,5% del flujo pulmonar total, obteniéndose dicho punto de corte a partir de la media del FTDA-vol +2 desviaciones estándar (DE) del valor en controles sanos (56). En otro estudio en el que se analizó la persistencia de gadolinio en pacientes con TdF, se observó también una mayor asociación de fibrosis y presencia de PR (57). Las nuevas técnicas de imagen utilizadas para el estudio de la fibrosis miocárdica, que empiezan a aplicarse en la TdF, son todavía preliminares (58). Cabe esperar que en los estudios realizados con la secuencia "T1 mapping"

puedan ofrecer mayor información acerca de la fibrosis miocárdica de forma no invasiva en el grupo de pacientes con cardiopatía congénita.

Ante la discrepancia de los hallazgos de los estudios según la técnica utilizada para el diagnóstico de PR se expusieron varias teorías explicativas. Una de ellas se enmarcó en la controversia acerca de si la utilización de PTA protegía o por el contrario favorecía la aparición de PR. Se observó que el PR aparecía con mayor frecuencia cuanto la edad del paciente en el momento de la reparación era mayor (59). Por otra parte, dado que entre los pacientes con cirugía reparadora en los primeros meses de vida la incidencia de PTA era mayor y, por el contrario, menor la incidencia de PR, se postuló que el PTA protegía de la aparición de PR. Sin embargo, esto se puso en duda en otros estudios, ya que se observó PR mayoritariamente en pacientes sometidos a cirugía reparadora que incluía PTA (47).

Con el objetivo de explicar la discrepancia, se han postulado distintas teorías. Redington, que describió el PR observado originalmente por Kisanuki (36) en el postoperatorio, llegó a atribuir la causa de las diferencias observadas a la imposibilidad de valorar el FTDA-vol en la AP de forma precisa mediante RM por cuestiones técnicas (60). Posteriormente, la literatura científica se ha centrado en que el motivo de la discrepancia en cuanto a la implicación pronóstica del PR, se debe a que dicho fenómeno ocurre en dos situaciones: el denominado PR primario y el PR secundario.

- ✓ La presencia PR se asocia en el postoperatorio inmediato a peor tolerancia hemodinámica.
- ✓ *La presencia de PR en la población adulta, definido por parámetros ecocardiográficos, se ha asociado a menor duración de la IP, menor dilatación VD y mejor capacidad de esfuerzo.*
- ✓ *La presencia de PR en la población adulta, definido mediante resonancia magnética (RM), se ha asociado a mayor dilatación VD y a la presencia de fibrosis. Existe controversia acerca de su relación con la presencia de parche transanular (PTA).*

1.4.- Patrón primario/secundario; distribución bimodal

En 2006 se publicó un estudio realizado mediante ETT en el que se estudiaron 36 niños, con una edad media de 9 años, con TdF reparada en la infancia. En ellos se estudió la presencia de PR, dividiéndose a la población entre los que presentaban dilatación de cavidades (índice cardiorácico en la radiografía de tórax superior a 0.55) y los que no presentaban dilatación de cavidades. Se consideró que aquellos pacientes que presentaban PR sin dilatación de cavidades correspondían al subgrupo de pacientes con PR primario. Los pacientes con dilatación de cavidades derechas en los que se observaba PR atendiendo a la clasificación clásica utilizada por el grupo de Redington, se consideraron como pacientes con PR secundario. Se observó que entre los pacientes con PR primario, la IVT del FTDA cuantificado mediante ETT era mayor que en los del secundario, siendo además de mayor entidad la IVT del flujo retrógrado correspondiente con la onda A en las VSH (61).

Fue casi una década posterior que dicho patrón primario/secundario de distribución bimodal se volvió a definir para explicar las discrepancias observadas a lo largo de los años en la literatura. Lee et al (62) propusieron que un **patrón primario/secundario de distribución bimodal** del PR puede explicar los resultados contradictorios en cuanto al pronóstico a largo plazo. Observaron que existía mayor prevalencia de PR en dos situaciones opuestas: en caso de VD poco dilatado (PR primario) pero también en situaciones en los que el VD se encuentra severamente dilatado (PR secundario). Por tanto, la presencia de FTDA en la población global de pacientes con CC reparadas con estenosis de TSVD previa seguiría un patrón de distribución bimodal y no una distribución normal ni exponencial. El patrón de distribución de prevalencia de FTDA entre la población de CC, según la dilatación VD, presentaría dos picos: uno de ellos coincidente con mayor prevalencia de FTDA en pacientes con escasa dilatación VD y el otro en el extremo de la distribución en cuanto a dilatación VD en pacientes con severa dilatación VD.

En el primer grupo, o verdadero restrictivo, existiría un defecto intrínseco o primario de distensibilidad del VD que acortaría el tiempo de IP y evitaría la dilatación. En

INTRODUCCIÓN

estos pacientes la presencia de PR se asociaría a mejor capacidad funcional. El estudio realizado por Lee mostró que la presencia de FTDA se asoció con una mejor tolerancia al ejercicio, pero sólo en pacientes con VD relativamente pequeños, definidos como PR primario.

En el segundo grupo, el PR secundario, como consecuencia de la dilatación severa del VD se produce un incremento de PTDVD por incapacidad del VD para acomodar más volumen, produciéndose una apertura precoz de la válvula pulmonar que permite cierto paso de FTDA. En dicho grupo la presencia de FTDA no se asoció a mejor capacidad de esfuerzo. En cualquier caso, la definición de restricción en las formas primaria y secundaria se estableció nuevamente como un fenómeno todo o nada.

La disminución de la prevalencia del PR después del RVP, concomitante a la reducción del tamaño del VD, apoyaría la hipótesis del patrón primario/secundario (63) y es el motivo del inicio de nuestro interés por el fenómeno. En nuestro estudio, en el que se valoraron los parámetros clínicos, demográficos, ecocardiográficos y mediante RM antes y un año posterior al RVP, se observó un descenso medio de los volúmenes ventriculares derechos de aproximadamente el 40%, similar a lo reportado previamente, con tendencia al incremento del volumen telediastólico del VI (VTDVI), y sin cambios significativos en la FEVD o en la FE del VI (FEVI). En el mismo estudio nos llamó la atención que la mayoría de pacientes presentaban PR previo al RVP, a pesar de que dicho RVP se indicó por volúmenes VD y la media de dilatación VD era importante, el volumen telediastólico VD (VTDVD) medio de 170 ml/m², lo cual iba a favor de que el PR se asociaba a ventrículos derechos severamente dilatados. Además, se comprobó que dicho patrón disminuía con el RVP, por tanto, confirmaba que se trata de un fenómeno variable en función de la presencia/ausencia de IP.

Otro estudio recientemente publicado en el que se analiza el remodelado precoz e intermedio del VD tras el RVP en pacientes con TdF también ha mostrado un descenso del porcentaje de PR tras el RVP (64).

- ✓ *La controversia surgida sobre el efecto beneficioso/deletéreo a largo plazo del PR puede explicarse mediante la teoría del patrón bimodal: primario y secundario.*
- ✓ *El PR primario se definiría en pacientes con escasa dilatación VD, en los que un verdadero defecto intrínseco de la distensibilidad con incremento de PTDVD acortaría la duración de la IP.*
- ✓ *El PR secundario se produciría en situaciones con severa dilatación VD, en los que la incapacidad de acomodar mayor volumen produciría una apertura precoz de la válvula pulmonar y FTDA.*

1.5.- Definición de PR en la literatura

Tal y como hemos mencionado previamente, Redington et al. definieron arbitrariamente la fisiología restrictiva, el PR, mediante ETT como la persistencia en todas las fases del ciclo respiratorio del FTDA, tanto en la inspiración como en la espiración. En todos sus artículos referenciados se remarca la necesidad de la persistencia en todas las fases del ciclo respiratorio para el diagnóstico de PR. Los criterios aplicados en concreto son:

- 1- la presencia del FTDA durante todo el ciclo respiratorio.
- 2- su localización mediante Doppler pulsado debe realizarse en el tronco pulmonar, distal a la válvula pulmonar a medio camino entre la válvula y la bifurcación de la AP.

En estos estudios se clasifica a los pacientes como “no restrictivos” si el fenómeno solamente se observa en la inspiración en respiración espontánea o en espiración en caso de ventilación mecánica (cuando la presión intratorácica es menor) (43-48).

En todos los artículos referenciados se considera que el mantenimiento de este fenómeno durante todo el ciclo respiratorio define algo patológico, en contraposición con el FTDA “fisiológico”, que considera únicamente presente en inspiración. Sin embargo, ninguno de los estudios mencionados incluye CS con el

objetivo de valorar dicho fenómeno en situación de normalidad fisiológica, excepto el mencionado estudio de Eroğlu, que fue realizado exclusivamente en población pediátrica (42). En los distintos estudios realizados mediante ETT, cabe destacar que, aunque se insista en la persistencia durante todo el ciclo respiratorio, los valores mostrados de la onda A en inspiración son claramente superiores a los de espiración en los pacientes. En algunos estudios más recientes, en los que no se ha realizado estudio de variabilidad respiratoria, se considera como definición válida de PR la presencia de FTDA en 3 latidos cardíacos consecutivos (65, 66).

A pesar de que algunos autores señalaron que la presencia de FTDA a lo largo del ciclo respiratorio era un signo de PR que contrasta con su presencia únicamente durante la inspiración vigorosa, no existe información que confirme la diferencia entre CS y los pacientes entre adultos.

Además del estudio del FTDA, en los primeros estudios también se utilizaron y se analizaron los flujos en VCS, describiéndose los siguientes hallazgos con mayor frecuencia en los pacientes con fisiología restrictiva:

- Flujo retrógrado durante la sístole auricular (onda A) en una VCS prominente
- Predominio en el flujo anterógrado del componente diastólico (D) frente al sistólico (S) (véase apartado métodos) (45, 46).

En cuanto al estudio de las VSH, se describieron los siguientes hallazgos:

- Presencia de flujo retrógrado durante la sístole auricular.
- Predominio diastólico en el flujo anterógrado del componente diastólico (D) frente al sistólico (S) (véase apartado métodos) con una FLS de las VSH inferior al 55%.

En cuanto al diagnóstico del FTDA mediante RM, en la mayoría de estudios la adquisición de imágenes se realizó de forma estándar, es decir en apnea. Son pocos los estudios en los que la adquisición se haya realizado durante la respiración libre (33). También se ha observado en pequeños estudios de la población pediátrica sana la presencia de FTDA-vol (55), no habiéndose reportado en estudios realizados en adultos.

Recientemente se han publicado dos estudios retrospectivos, realizados en pacientes con TdF. En ellos se compara la presencia de PR definida como FTDA en tres latidos consecutivos (65) mediante ETT y la definida mediante RM (sin que conste punto de corte para FTDA-vol. En el realizado en población pediátrica se observa buena correlación entre ambas técnicas. Sin embargo, en el realizado en adultos, la correlación entre ETT y RM observada fue modesta (66). En otro estudio se observó un 67% de coincidencia entre el PR definido ecocardiográficamente y el PR definido mediante RM (62).

- ✓ *La definición de PR incluye el estudio Doppler del FTDA distal a la válvula pulmonar y persistente durante todo el ciclo respiratorio, sin que ello haya sido contrastado con los hallazgos en controles sanos.*
- ✓ *La definición de PR mediante RM se ha realizado en la mayoría de estudios por la presencia de FTDA-vol durante la adquisición estándar, en apnea.*
- ✓ *El análisis de VCS y VSH mostró que los pacientes con PR presentaban predominio del componente diastólico respecto al sistólico anterógrado, así como un valor más prominente de la velocidad de la onda A retrógrada.*

1.6.- Correlación de métodos invasivos y no invasivos

Históricamente, el diagnóstico del PR mediante el FTDA se realizó en el postoperatorio inmediato con registro invasivo simultáneo, en el que se midieron la presión pulmonar y la PAD y se registró mediante Doppler el flujo pulsado en el tronco de la AP (36). Posteriormente se han realizado pocos estudios invasivos para la valoración de la disfunción diastólica intrínseca del VD, tanto en el marco de las CC como en la HTAP.

En cuanto al estudio invasivo de la fisiología restrictiva mediante catéteres de conductancia cabe destacar el trabajo de Apitz et al (33). Los catéteres de conductancia permiten estudiar las características intrínsecas de las cavidades ventriculares, independientemente de las características de precarga y postcarga, y permiten diferenciar si la presencia de fisiología restrictiva representa un aumento

de la rigidez diastólica o bien una disminución de la relajación diastólica. En este estudio de Apitz, el catéter de conductancia se colocó en el ápex ventricular derecho, realizándose una reducción de la precarga mediante oclusión con balón de la VCI. Los índices independientes de carga de la función VD se obtuvieron de forma basal y tras diez minutos de infusión de dobutamina (33).

Los resultados observados en el estudio confirmaron que la constante de relajación era similar en ambos grupos, restrictivos y no restrictivos. Tampoco se observaron diferencias significativas en el valor de las PTDVD. Sin embargo, en los pacientes restrictivos el valor del Eed o rigidez diastólica, es decir la pendiente de la relación de la curva presión/volumen telediastólica, fue mayor, concluyéndose que la rigidez diastólica de los pacientes con fisiología restrictiva se encuentra incrementada. En dicho estudio se define el PR según los hallazgos de FTDA mediante ETT o RM, sin que se utilice la medición concomitante de las PTDVD y la PAPd que, según Kisanuki (36), definía el PR.

Recientemente, posteriormente a la realización de nuestro estudio, se ha publicado un estudio invasivo (67) en el que no se utilizan catéteres de impedancia, sino que se obtienen mediciones mediante un catéter estándar en retirada de la PAPd y de la PAD. En dicho estudio se evalúan adolescentes con TdF reparada en la infancia y se analizan retrospectivamente los exámenes ecocardiográficos en los que se valoraba la presencia de FTDA. Los resultados sugieren que el FTDA, determinado por ETT, está presente únicamente cuando existe un gradiente positivo entre PTDVD y PAPd, es decir un valor de PTDVD superior al de PAPd, independientemente de si la PTDVD presenta valores anormalmente elevados o la PAPd es anormalmente baja en relación a la presencia de IP severa. Los autores, por tanto, ponen en duda que la presencia de FTDA signifique que existe una verdadera disfunción diastólica, lo que contrasta con el estudio previo realizado con catéteres de conductancia. Como limitaciones del estudio cabría destacar que aunque es invasivo no muestra las mediciones ecográficas simultáneas, sino que analiza el ETT realizado un año antes y no contiene información en CS. Sin embargo, utiliza el criterio diagnóstico de velocidad de onda A superior a 0,3 m/s durante todas las fases del ciclo respiratorio. En este estudio se confirma que el FTDA no se produce sin que exista un gradiente en el que la PTDVD es superior a

la PAPd. Tampoco se presenta información cuantitativa del FTDA. Los autores concluyen que el fenómeno de FTDA puede producirse sin que la PTDVD esté elevada, y por tanto sin que exista alteración de la función diastólica. Aunque exige que la PTDVD sea superior a la PAPd, postulan que, especialmente en aquellos pacientes con gran dilatación VD, el origen del FTDA es debido a una PAPd baja. Entre las limitaciones del estudio los mismos autores señalan que quizás la medición cuantitativa del FTDA puede ayudar a dilucidar el verdadero PR provocado por una alteración intrínseca de la distensibilidad VD.

- ✓ *Los datos obtenidos con catéteres de impedancia concluyen que en presencia de PR existe un incremento de la rigidez diastólica.*
- ✓ *Un estudio invasivo realizado recientemente señala que la presencia de PR se debe únicamente a un gradiente entre la PTDVD y la PAPd, sea porque la PTDVD sea anormalmente alta o la PAPd anormalmente baja.*

1.7.- Implicaciones de la dilatación auricular derecha

La cuantificación del volumen de la aurícula izquierda (AI) se ha convertido en uno de los factores clave para el diagnóstico no invasivo de la disfunción diastólica del VI (24). Además, existe una relación causal ampliamente documentada entre la dilatación de AI, con el incremento de las presiones en dicha cámara, y la aparición de arritmias supraventriculares. Sin embargo, se conocen menos los mecanismos de dilatación AD y su relación con el incremento de presiones auriculares por disfunción diastólica de VD, ya sea primaria, o secundaria a disfunción sistólica. Tal y como hemos mencionado previamente, en las guías de práctica clínica se ha sugerido que el cálculo del área de la AD (AAD) se utilice como herramienta para la estimación no invasiva de la disfunción diastólica (25).

Durante la diástole ventricular, la AD está directamente expuesta a las presiones del VD a través de la válvula tricúspide abierta. De esta manera, el tamaño de AD estaría determinado por los mismos factores que influyen en el llenado diastólico VD. De hecho, estudios experimentales han demostrado en modelos animales que

la AD, como mecanismo compensador, se vuelve más distensible y aumenta como función reservorio para mantener el llenado ventricular con la sobrecarga de presión y de volumen (68). En los seres humanos, sin embargo, se sabe poco sobre los efectos de la disfunción crónica del VD en la respuesta de la AD.

La estimación del AAD, en contraposición con los volúmenes auriculares, es el parámetro de dilatación que ha sido más estudiado. Las guías de práctica clínica sugieren que, aunque se puede evaluar la AD desde diferentes puntos de vista, la cuantificación del tamaño AD es más comúnmente realizada desde el plano apical de cuatro cámaras. De hecho, los estudios en controles sanos han reportado los valores de corte de normalidad para el AAD, que resultaron significativamente menores en mujeres (15 cm²) que en hombres (16 cm²). La edad, el sexo, el área de la superficie corporal (SC) y el entrenamiento deportivo de alto nivel fueron determinantes del AAD: 15,1 cm² (rango de 14,3 a 16,0 cm²) en mujeres, 15,7 cm² (rango de 15,1 a 16,5 cm²) en varones, con valores indexados para SC en no atletas de 8,2 cm² / m² en las mujeres y de 8,4 cm² / m² en los varones (69,70), siendo en atletas significativamente mayores. Aunque no hay suficiente información validada como para incluirlo en las guías de práctica clínica, se ha observado en controles sanos que los volúmenes auriculares derechos normales son menores que los volúmenes auriculares izquierdos.

En la HTAP primaria sí se ha demostrado en dos estudios que la presencia de dilatación AD constituye un factor de mal pronóstico (71), y ello se ha observado también en la HTAP asociada a CC no reparada (síndrome de Eisenmenger) (72). De hecho, para los autores de ambos estudios, tanto en HTAP primaria como en Eisenmenger, la dilatación AD, además de ser un marcador de sobrecarga derecha y de alteración de la distensibilidad de VD, es también un factor predisponente para las arritmias. En ausencia de anomalías primarias de la válvula tricúspide, la dilatación de AD es generalmente una manifestación de presiones AD altas, ya sea por IT funcional o debido a una PTDVD elevada, ambas consecuencia de la disfunción ventricular derecha, según sugieren los autores de ambos estudios.

Sin embargo, en CC reparadas la información respecto al valor pronóstico de la dilatación auricular y de los mecanismos de dilatación y disfunción AD es menor. Se presume que el papel de la dilatación y función de la AD es importante en términos de incidencia de arritmias auriculares (73). Asimismo, se sugiere que también la gravedad de su presentación clínica en esta población de pacientes puede estar en relación con la dilatación y función de la AD (74). La etiología de las arritmias supraventriculares en esta población es probablemente multifactorial, aunque la función y dilatación auricular derecha podría jugar un papel en el origen y/o mantenimiento de las mismas. Conforme envejece la población sometida a cirugía reparadora de CC, que incluye estenosis del TSVD, especialmente TdF, y EP, la incidencia de las arritmias supraventriculares se eleva (22). Por ello, además de los amplios esfuerzos en investigación para dilucidar su fisiopatología así como posibles medidas de prevención y tratamiento de las arritmias ventriculares y de la muerte súbita (75-81), las propias arritmias supraventriculares están despertando interés en la comunidad científica, ya que son marcadores de peor pronóstico a largo plazo en estos pacientes.

Entre los estudios que analizaron los factores de riesgo para arritmias supraventriculares en pacientes con CC reparadas destaca un amplio estudio con la inclusión de más de 3000 pacientes en el que se documentó que la presencia de IT, de IP y disfunción de VD eran factores de riesgo para la aparición de taquicardias supraventriculares. En dicho estudio no se analizó específicamente el tamaño de la AD, tal y como se menciona en el apartado de limitaciones (82). El clásico estudio de Gatzoulis (81), que correlaciona la amplitud del QRS con mayor incidencia de muerte súbita y taquicardia ventricular en pacientes con TdF reparada, analizó además los factores predictores de las arritmias auriculares en la misma población. Resultaron predictores de arritmias supraventriculares la edad tardía en el momento de la reparación, la paliación previa utilizando fístulas tipo Waterston o Potts, y la presencia de IT al menos moderada. Tampoco en esta serie se estudió la presencia o ausencia de dilatación auricular.

Aunque no reportada en todos los estudios, tal y como acabamos de mencionar, la incidencia de dilatación de AD en los pacientes sometidos durante la infancia a

INTRODUCCIÓN

cirugía reparadora por CC que incluya estenosis del TSVD es ampliamente conocida. En el estudio de Ross-Hessenlik publicado en 1995 se concluye que la presencia de dilatación AD es prácticamente universal entre pacientes con TdF reparada (83). Posteriormente se corrobora en otro estudio, en el mismo centro holandés, que el 90% de los pacientes presentan dilatación de AD cuarenta años tras la cirugía reparadora (22).

En otra serie en el que se incluyeron más de 500 pacientes adultos con TdF reparada (84) en la que se valoró ecocardiográficamente la dilatación AD siguiendo las guías vigentes, resultó que la presencia de dilatación fue un factor de riesgo en el análisis multivariante para arritmias supraventriculares, con un odds ratio de 6 (2,8-13,6). En la población sin arritmias supraventriculares la incidencia de dilatación AD fue del 48%, mientras que entre los que habían presentado arritmias supraventriculares resultó ser del 82%. En otro estudio con un amplio número de pacientes con TdF, (n = 413) en el que se realizó un análisis ecocardiográfico que incluyó la cuantificación del AAD en plano cuatro cámaras, Diller et al demostraron que la presencia de dilatación auricular era un factor predictor para el evento combinado de muerte súbita, taquicardia ventricular y descarga apropiada de desfibrilador (16). En dicho estudio, por cada cm^2 de incremento del AAD en plano cuatro cámaras se incrementaba el riesgo de evento combinado en 1,05.

El único estudio en el que se ha realizado cuantificación mediante RM del AAD (RMAAD) y se ha estudiado su influencia en las arritmias supraventriculares es el de Bonello et al, que mostró que la cuantificación del AAD indexada (AADi) mediante RM (RMAADi) podría predecir la incidencia de arritmias en el seguimiento en pacientes con TdF sin arritmias supraventriculares previas (73). En otros estudios multicéntricos en los que se han realizado análisis cuantitativos volumétricos mediante RM de ambos ventrículos, así como de la masa ventricular derecha, no se realizaron análisis de la cuantificación de AD (14, 23).

En cuanto a los pacientes con EP sometidos a valvulotomía quirúrgica, existen escasos datos de seguimiento a largo plazo en los que se analicen las complicaciones. En la cohorte histórica holandesa de pacientes con EP intervenida,

con un seguimiento de 40 años tras la cirugía (85) no se menciona la presencia o ausencia de dilatación auricular. En esta serie (n = 46) el porcentaje de arritmias supraventriculares fue del 9%, mucho menor que el reportado por el grupo de la Clínica Mayo en 53 paciente de edad media de 43 años, con un 38% de arritmias (86). Tampoco en este estudio se reportó la presencia de dilatación auricular. Únicamente en el estudio comparativo entre EP y TdF reparada se concluye que no hay diferencias significativas entre el grado de dilatación auricular en ambas poblaciones (87).

- ✓ *La dilatación auricular derecha (AD) se considera factor de mal pronóstico en patologías como la hipertensión pulmonar.*
- ✓ *Su cuantificación se ha sugerido como herramienta no invasiva de la presencia de disfunción diastólica VD.*
- ✓ *La dilatación AD se ha relacionado con la presencia de arritmias supraventriculares en la población de cardiopatías congénitas reparadas y con mayor de muerte súbita y descargas del desfibrilador en pacientes con tetralogía de Fallot (TdF).*

1.8.- Función auricular

***Se puede encontrar en el apartado métodos un recordatorio de las diferentes fases de la función auricular analizada volumétricamente (página 67)

Se ha demostrado que los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y disfunción sistólica VI presentan un descenso de las tres funciones auriculares: la actividad contráctil, la capacidad de reservorio y la capacidad de conducto. Los pacientes con IC y FEVI conservada, en comparación con los controles, mostraron no solamente mayor dilatación AI, sino también reducción de las tres funciones auriculares (88), si bien las alteraciones resultaron de menor entidad que en los pacientes con IC y FEVI conservada (89).

Los estudios iniciales de la función auricular, se han llevado a cabo mediante ETT o RM, realizando cálculos volumétricos respecto a la función de reservorio y de vaciado activo y pasivo.

Diversos estudios analizan la función auricular derecha en los pacientes en distintos escenarios como la HTAP (90). En una serie contemporánea de TdF reparada, los pacientes con FTDA-vol presentaban mayor dilatación de AD y un patrón de vaciado anómalo de la misma (53). En dicho estudio el PR se definió como un fenómeno de "todo o nada". Los pacientes con TdF reparada mostraron un valor medio de volumen mínimo AD mayor, con aumento del vaciado tardío y descenso del vaciado temprano. El subgrupo de pacientes con presencia de FTDA-vol mostraron un mayor incremento de la función de vaciado tardío de la AD. Los pacientes con FTDA-vol tenían en este estudio mayor grado de dilatación ventricular cuantificada volumétricamente y una mayor FR de IP, lo cual correspondería al PR secundario mencionado previamente.

También se ha estudiado en un estudio el valor pronóstico de la dilatación auricular izquierda y de la presencia de descenso de la función de vaciado activo y de vaciado global en los pacientes con TdF, demostrándose que eran factores predictivos de complicaciones a largo plazo (91). En dicho estudio no se menciona la función auricular derecha.

Finalmente, existe un estudio volumétrico en el que se compara la función AD en pacientes con TdF reparada con una cohorte de pacientes con EP sometida a valvuloplastia percutánea. En los pacientes con TdF la función AD se halló significativamente reducida, mientras que los pacientes sometidos a valvuloplastia mostraron práctica normalidad de la función auricular (92). Los autores postulan que factores distintos a la presencia de IP influirían en la función AD.

- ✓ El análisis de la función AD puede realizarse mediante el estudio volumétrico de las distintas fases; *contráctil, reservorio y conducto.*
- ✓ *En pacientes con TdF reparada se ha demostrado alteración de la función AI y AD. Dicha alteración se ha relacionado con la presencia de PR.*

1.9.- Strain auricular

En los últimos años, tras la incorporación del uso de las nuevas técnicas de imagen para cuantificación del strain y strain rate, el interés de la función auricular ha crecido. El estudio del strain o deformación miocárdica representa una nueva herramienta para evaluar el funcionamiento y la función auricular y su relación con las arritmias supraventriculares (93, 94, 95).

Se ha señalado la presencia de strain auricular izquierdo bajo como un predictor de recurrencia de la fibrilación auricular paroxística tras la ablación de venas pulmonares (96). Entre los pacientes que han padecido un ictus de origen criptogénico, la detección de strain auricular izquierdo bajo resultó ser un factor de riesgo para detección de fibrilación auricular asintomática (97, 98, 99) así como también en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (100).

1.9.1.- Strain auricular derecho

El desarrollo de las técnicas de cuantificación del strain miocárdico también se ha aplicado en la AD. Las principales aplicaciones surgieron de la valoración de los pacientes con HTAP. El principal estudio en el que se observó de forma concomitante el strain global auricular derecho (SGAD) y parámetros invasivos es el estudio de Querejeta (101). Incluyó un total de 65 pacientes con HTAP severa, la mayoría mujeres con una edad media de 50 a, excluyéndose los pacientes en FA. Se observó una media de SGAD de 27 en pacientes respecto a 57 en controles sanos. Se observó en la población estudiada un strain SGAD disminuido, principalmente en relación con una reducción significativa de la fase de reservorio pasivo y de las funciones de conducto, mientras que las fases de vaciado activo estaban preservadas y representaban una mayor contribución relativa al llenado diastólico del VD. Recientemente se ha reportado el análisis del strain auricular derecho en pacientes con IC. Se valoró la relación entre el grado de IT y el SGAD, observándose un descenso proporcional del SGAD con el aumento de la severidad del IT, además de una asociación inversamente proporcional entre el estado funcional (clase NYHA) y el SGAD (102).

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el estudio del SGAD se ha empezado a aplicar en grupos de pacientes con CC reparada. Diversas series, en su mayoría de pequeña entidad, han demostrado el descenso del SGAD en los pacientes con CC reparadas que incluyen estenosis previa del TSVD. Los datos preliminares observados en los siguientes estudios se resumen en la siguiente tabla de los estudios (103-108) con alguna serie en la que se apunta que en presencia de PR el SGAD es peor.

A continuación la tabla resume los hallazgos de las diversas series de strain auricular en CC reparadas.

- ✓ La función AD puede medirse mediante el análisis del strain global de AD (SGAD).
- ✓ La información publicada en la literatura apunta que en pacientes con CC reparadas quirúrgicamente presentan descenso del mismo.

Tabla 1: Diferentes estudios publicados que muestran valores de SGAD en pacientes con CC reparadas que incluyan estenosis del TSVD

| Autor | N | CS | Patología | Edad media (años) | Valor SGAD | Porcentaje respecto CS | Otro |
|---------------|-----|----|-----------|-------------------|------------|-----------------------------|--|
| Nemes | 17 | Sí | TdF | 37 | 33 | 54% | |
| Timotei | 100 | No | TdF | 35 | 23 | --- | Peor si arritmias previas (19 vs 25) |
| To AH | 36 | Sí | AtP EP | 26 | 32 | 69% 60%(AtP) 78% (EP) | Correlacionado con disfunción diastólica |
| Hou | 54 | Sí | TdF | 18 | 33 | 67% | Correlacionado con disfunción diastólica |
| Kutty | 170 | Sí | TdF | 16 | 14 | 48% | Strain mediante RM |
| Abd El Rahman | 34 | Sí | TdF | 20 | 29 | 53% | Strain global peor si PR (22 vs 31) |

AtP: atresia pulmonar; TdF: tetralogía de Fallot; EP: estenosis pulmonar; CS: controles sanos; SGAD: strain global aurícula derecha; PR: patrón restrictivo; RM: resonancia magnética.

2 JUSTIFICACIÓN

En el marco de las CC que presentan, previo a la reparación, estenosis significativa del TSVD se ha definido el PR, o fisiología restrictiva, o apertura presistólica de la válvula pulmonar coincidente con la contracción auricular, como un marcador no invasivo asociado a disfunción diastólica del VD. Sin embargo, existe controversia acerca de su significado. El PR se definió inicialmente a partir de lo observado en un pequeño grupo de pacientes en los que se realizó concomitantemente estudio hemodinámico y ETT. Posteriormente, la definición ecográfica de PR se ha utilizado en diferentes escenarios en CC en su mayoría reparadas. La fisiología restrictiva ha sido siempre definida como fenómeno de todo o nada, en la mayoría de estudios en presencia mantenida a lo largo del ciclo respiratorio de FTDA. Los resultados obtenidos en cuanto a su relación con la dilatación ventricular derecha y su valor pronóstico han sido sujetos a debate a lo largo de los años dada la disparidad de datos observados. Algunos autores consideran que se puede discernir entre dos escenarios en los que se observa el PR. El primero sería el PR verdadero o primario, observable en presencia de una alteración intrínseca de la distensibilidad VD en el que el PR limita per sé la duración de la insuficiencia pulmonar y, consecuentemente, existe escasa dilatación del VD asociada. El segundo escenario correspondería al PR secundario observado en presencia de severa dilatación VD, en el que la dilatación severa de VD se asocia a incremento de presiones de llenado VD y provoca la apertura precoz de la válvula pulmonar con aparición de PR. Estos dos escenarios acontecerían de forma paralela al significado del PR documentado en el flujo transmitral asociado a miocardiopatía restrictiva o a miocardiopatía dilatada con presiones de llenado altas. La controversia en los resultados dispares en cuanto al pronóstico y a la dilatación VD en presencia de PR, no solo se han explicado por la teoría del patrón bimodal; también se ha relacionado con las distintas técnicas no invasivas empleadas en su diagnóstico, ecocardiografía o RM.

Tras su definición inicial, existe poca información acerca de los parámetros invasivos relacionados con el PR. Los escasos resultados publicados muestran que su presencia se relaciona con alteración de la distensibilidad de VD cuantificada mediante catéteres de impedancia. Sin embargo, también se reporta su presencia en situaciones en las que la PTDVD es normal pero superior a una PAPd

JUSTIFICACIÓN

anormalmente baja en presencia de IP significativa, por lo que se ha puesto en duda su valor como índice de cuantificación de la distensibilidad VD.

El mayor conocimiento del estudio de la presencia y cuantificación del PR en una población de CC reparadas, con estenosis del TSVD, y su comparación con los valores obtenidos en CS puede ayudar a mejorar la definición de PR. A pesar de que no disponemos de estudio invasivo, la profundización del estudio de la presencia de FTDA concomitante mediante ETT y RM y su comparación con una población de CS puede ayudar a dilucidar el significado del PR y a valorar si la disparidad de resultados publicados se deben a las diversas técnicas utilizadas.

En la patología que afecta a cavidades izquierdas, el grado de dilatación de la aurícula izquierda se ha postulado como fundamental para la valoración no invasiva de la disfunción diastólica izquierda, la cual está muy relacionada con el riesgo de fibrilación auricular y de otras arritmias supraventriculares. En pacientes con CC reparadas también se han relacionado las arritmias supraventriculares con la presencia de dilatación auricular, si bien la elevada prevalencia de esta y la escasez de estudios que cuantifiquen el grado de dilatación dificultan el establecimiento de una relación causal entre la dilatación auricular derecha y el riesgo de arritmias. No obstante, la dilatación auricular derecha sí se ha señalado como factor de riesgo para complicaciones a largo plazo y de mortalidad en la población de pacientes adultos con CC reparadas.

Aunque los estudios preliminares señalan que existe una posible correlación positiva entre la dilatación auricular derecha y la presencia de fisiología restrictiva, ya sea primaria o secundaria, los resultados son escasos y, en la mayoría de los casos, provienen de estudios poco rigurosos. En el presente trabajo se pretende llevar a cabo una cuantificación precisa por técnicas no invasivas, básicamente ETT y RM, del PR. Ello permitirá, además de estimar su prevalencia en la población de estudio y en CS, relacionarlo con el grado de dilatación y función auricular derecha. Por otro lado, el interés del estudio de la cuantificación de la dilatación auricular y su función ha aumentado con la introducción de las técnicas de strain, técnica que también se emplea en el presente trabajo. El conocimiento de la dilatación y función

auricular derecha y su relación con la presencia de fisiología restrictiva merece más atención.

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1.- Hipótesis

3.1.1.- Principal

La definición cuantitativa de la presencia de PR de VD permite la diferenciación entre la población sana y la población de pacientes sometidos en la infancia a cirugía reparadora del TSVD.

3.1.2.- Hipótesis secundaria

La cuantificación no invasiva del FTDA, ya sea mediante ETT o mediante RM, condiciona de forma significativa el grado de dilatación y función de AD.

3.2.- Objetivos

3.2.1.- Objetivo principal

A partir del análisis de los parámetros ecográficos y mediante RM del FTDA en la AP en CS y en pacientes sometidos a cirugía reparadora del TSVD (población a estudio) se pretende:

- A) Evaluar la validez de los criterios diagnósticos actuales del “patrón restrictivo” y establecer, en su caso, nuevos criterios diagnósticos con mayor capacidad de discriminación entre pacientes y controles sanos.
- B) Estudiar la relación entre dichos parámetros y la presencia y grado de dilatación AD y función AD cuantificada mediante SGAD.

3.2.2.- Objetivos secundarios

1. Comparar la presencia de FTDA en la población sana y en la población a estudio y definir los puntos de corte de diferenciación entre ambos.
2. Comparar el grado de dilatación y la función AD mediante el análisis del SGAD en CS y en la población a estudio.
3. Analizar la importancia de las variaciones respiratorias en la definición de la presencia de patrón restrictivo.
4. Analizar el grado de concordancia entre la RM y la ecografía en el análisis del FTDA.

4 MÉTODOS

4.1.- Población de estudio

Se incluyeron pacientes con CC y CS.

De enero de 2014 a octubre de 2015, se invitó a participar a todos los pacientes con lesiones obstructivas del TSVD reparadas quirúrgicamente que, consecutivamente, fueron programados por razones clínicas para la práctica de una RM. El protocolo incluyó la evaluación mediante estudio ETT inmediatamente antes de la RM. Ochenta y uno de los 82 pacientes a los que se les propuso aceptaron y firmaron el documento de consentimiento informado. Los tipos de CC incluidos fueron: TdF, EP y estenosis pulmonar supraavalvar. Los criterios de exclusión fueron la ausencia de ritmo sinusal en el momento de la evaluación o presencia de CC del tipo atresia pulmonar reparada mediante interposición de tubo entre VD y AP.

Los datos fueron recopilados prospectivamente después de la aprobación del protocolo por parte del Comité de Ética de nuestro centro. Las variables incluidas fueron la edad en el momento de entrada en el estudio, la clase funcional, la edad en el momento de la reparación quirúrgica y el tipo de reparación, además de la necesidad de reintervención en el seguimiento.

4.1.1.- Población control

- a. Población control para los estudios de RM. Se obtuvieron diez estudios de RM de controles sanos a partir de estudios de despistaje familiar de la displasia del ventrículo derecho o de la cardiomiopatía compactada. El examen excluyó la cardiopatía estructural. Se trataba de pacientes visitados por despistaje en una consulta de cardiopatía familiar libres de síntomas y con exploración física y electrocardiograma sin alteraciones.
- b. Población control para los estudios de ETT. Cuarenta y tres sujetos sanos, emparejados por edad y sexo con los pacientes con cardiopatía participantes en el estudio, fueron incluidos de forma prospectiva una vez completada la recogida de datos de los 81 pacientes.

4.2.- Protocolo de realización de ETT

La ecocardiografía transtorácica se realizó con un ecógrafo Vivid 7 (General Electric, Vingmed, Horten, Noruega). Se realizó un ETT completo que incluyó la ecocardiografía de modo M, 2D, Doppler continuo, pulsado y tisular además del análisis de la deformación (strain) auricular. Las dimensiones de las cavidades, la FEVI y la excursión sistólica del plano tricuspídeo y mitral se midieron siguiendo las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica (15). Todas las mediciones se realizaron durante la obtención simultánea del registro electrocardiográfico. Todas las mediciones que incluyen flujos de estructuras cardíacas del lado derecho se realizaron mediante la obtención simultánea del registro electrocardiográfico y del respiratorio. Se calculó en el plano cuatro cámaras el AAD que se indexó para SC (AADi). Se cuantificó el grado de dilatación ventricular derecha y de regurgitación valvular atendiendo a las guías de práctica clínica (25, 109, 110). La funcionalidad valvular mitral y aórtica se clasificó en 3 grados atendiendo a las guías de práctica clínica: ausencia, leve, moderado y severo. En el caso de la IP e IT, se clasificaron en 4 grados atendiendo a la práctica clínica habitual en nuestro medio y a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (111).

Las grabaciones espectrales se realizaron con un mínimo de filtrado. Los registros Doppler se analizaron según la fase del ciclo respiratorio: la velocidad máxima y los integrales de velocidad/tiempo se midieron con registro de la respiración en las dos fases del ciclo respiratorio (inspiración y espiración).

Con el objetivo de definir el FTDA, también llamado onda presistólica A por coincidir con la contracción auricular, el volumen de la muestra Doppler pulsado se colocó distal a la válvula pulmonar, a medio camino entre el plano valvular y la bifurcación pulmonar. Se utilizó un plano modificado del TSVD con el paciente en la posición supina lateral izquierda. En la misma localización se valoró el flujo sistólico anterógrado (FSA) y su IVT. Se registraron las siguientes mediciones (Figura 1):

- a. FTDA-i: velocidad de onda onda presistólica A durante la inspiración en la AP principal.
 - b. FTDA-e: velocidad de onda onda presistólica A durante la espiración en la AP principal.
 - c. Razón FTDA-i / FTDA-e
 - d. IVT-FTDA: IVT de la onda A durante la inspiración en la AP principal.
 - e. IVT-FSA: IVT del componente sistólico del flujo pulmonar.
 - f. FAP%: porcentaje del flujo anterógrado pulmonar dependiente de la contracción auricular. Se calculó a partir del cociente entre el valor de IVT-FTDA y la suma de la IVT-FTDA y la IVT-FSA. No se calculó en caso de estenosis pulmonar residual.
- $$\text{FAP\%} = \text{IVT-FTDA} / (\text{IVT-FTDA} + \text{IVT-FSA})$$

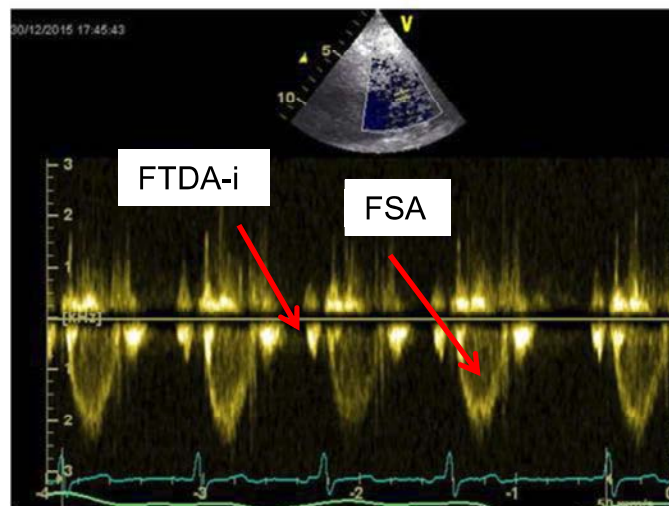


Figura 1 Mediciones de la arteria pulmonar obtenidas en un control sano.

FTDA-i: velocidad de onda onda presistólica A durante la inspiración en la arteria pulmonar principal; FSA: flujo sistólico anterógrado.

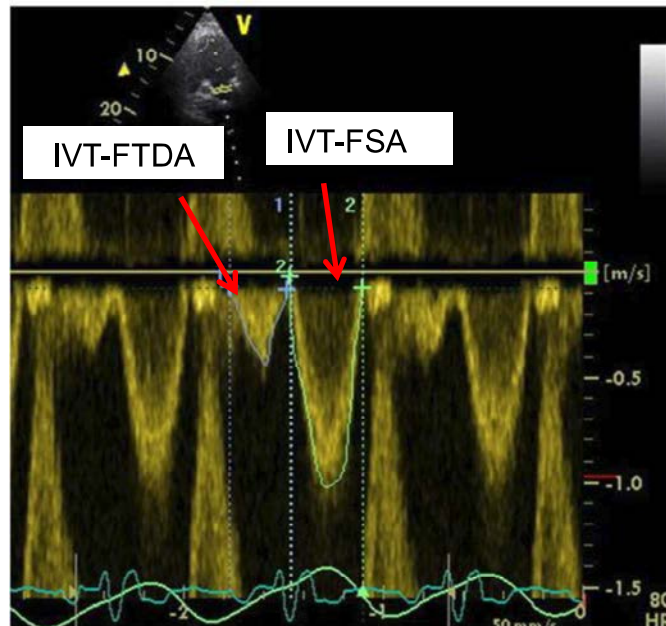


Figura 2 Mediciones de la arteria pulmonar obtenidas en un paciente.

IVT-FSA: integral velocidad/tiempo del componente sistólico del flujo pulmonar sistólico anterógrado; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo de flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar principal.

El análisis inspiratorio y espiratorio de la VCS y de las VSH también se ha realizado en todos los pacientes y CS.

4.2.1.- Estudio de VCS

Se estudió el flujo Doppler de la VCS con el sujeto en decúbito supino, con el registro simultáneo del electrocardiograma y la respiración, a partir de la ventana supraclavicular, previa disminución del filtro y de la escala de velocidad, para poder obtener los registros venosos. La profundidad de muestreo se normalizó entre 5,5 y 7,2 cm. La velocidad de flujo venoso durante cada latido se analizó definiendo el ciclo cardíaco como tres intervalos: sístole ventricular, fase precoz de la diástole (onda diastólica anterógrada y retrógrada) y diástole tardía. La diástole tardía se definió como post-inicio de la onda P electrocardiográfica (sístole auricular). En cada fase el flujo puede definirse como anterógrado o retrógrado.

Se midieron las velocidades y también las integrales de velocidad/tiempo para las tres fases definidas para cada ciclo cardíaco, así como el porcentaje de la IVT total

que ocurría durante cada fase. Estos valores se calcularon en la inspiración y la espiración.

En la VCS y VSH se pueden observar cuatro flujos: el primero es la onda sistólica (S), que se corresponde con la relajación auricular y con el descenso del anillo tricuspídeo en relación con la contracción ventricular. El segundo corresponde con la onda diastólica (D) que se produce durante el llenado ventricular rápido cuando la válvula tricúspide está abierta. El tercero corresponde con la onda A retrógrada que se produce durante la contracción auricular. En la mayoría de adultos sanos, con la inspiración incrementa el valor de la onda S y la onda D, mientras que el de la onda A desciende. Cuando la PAD es normal, la onda predominante es la S, con valor mayor que la de la onda D, mientras que cuando la PAD se incrementa el cociente S/D es inferior a 1. Cuando más alta es la PAD menor es el gradiente de presión entre las venas y la AD, por lo que disminuye el flujo sistólico. Se puede observar una pequeña onda diastólica precoz retrograda (onda V) correspondiente con el llenado e incremento de la PAD antes de la apertura tricuspídea y que se corresponde con la onda V del registro hemodinámico, aunque dicha onda suele observarse en presencia de IT significativa o incremento de presiones auriculares.

En resumen, se cuantificaron los siguientes parámetros de VCS en todos los pacientes (Figuras 3 y 4):

Onda A en VCS: velocidad máxima de la onda A retrógrada en la VCS

IVT onda A en VCS: IVT de la onda A retrógrada en la VCS

Onda S en VCS: velocidad pico de la onda sistólica anterógrada en la VCS

Onda D en VCS: velocidad máxima de la onda diastólica anterógrada en VCS

Onda V en VCS: velocidad pico de la onda diastólica precoz retrógrada en la VCS.

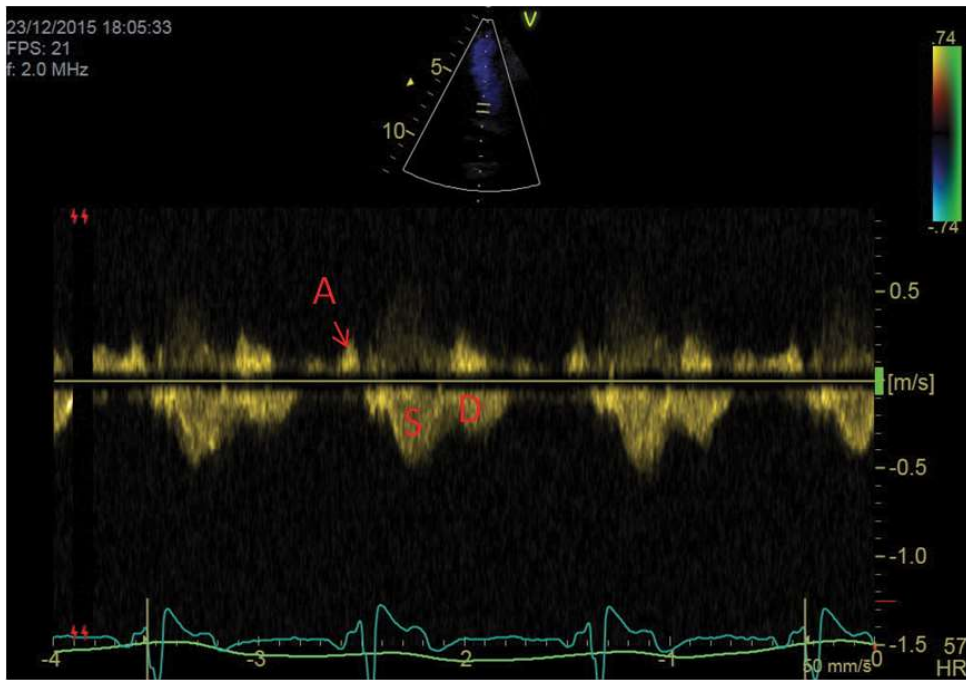


Figura 3 Mediciones de VCS obtenidas en un CS.

A: corresponde con la onda A retrógrada en la vena cava superior;
 S: corresponde con la onda sistólica anterógrada en la vena cava superior;
 D: corresponde con la onda diastólica anterógrada en la vena cava superior.

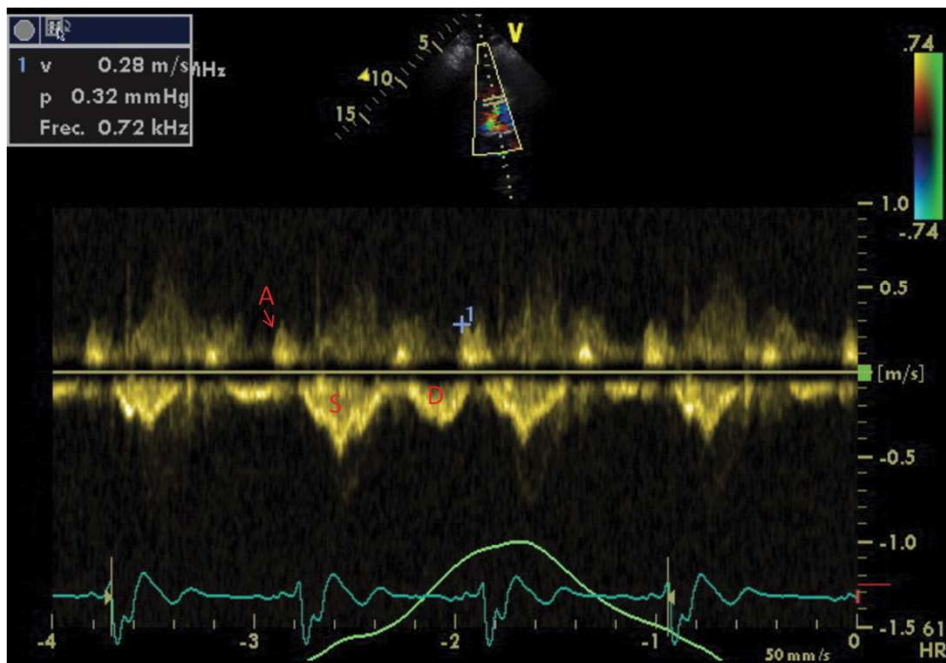


Figura 4 Mediciones de VCS obtenidas en un paciente

A: corresponde con la onda A retrógrada en la vena cava superior;
 S: corresponde con la onda sistólica anterógrada en la vena cava superior;
 D: corresponde con la onda diastólica anterógrada en la vena cava superior

4.2.2.- VSH

Las VSH se examinaron a través del plano subcostal. Al orientar el transductor paralelo a la columna vertebral, se obtuvo una imagen de la VCI. Cuando se identificó una vena suprahepática se colocó el volumen de la muestra Doppler en el vaso proximal a su unión con la VCI. El ángulo de intercepción entre el haz de sonido y el eje largo de la vena suprahepática se estimó inferior a 15°. Las curvas de velocidad de flujo se consideraron adecuadas para el examen sólo cuando se podían registrar señales claras durante todas las fases de la respiración.

Se midieron las integrales de velocidad/tiempo y las velocidades de pico para las tres fases definidas para cada ciclo cardiaco. Específicamente:

- a. Onda A en VSH: velocidad máxima de la onda A retrógrada en las VSH
- b. IVT de onda A en VSH: IVT de la onda A retrógrada en las VSH
- c. Onda S en VSH: velocidad máxima de la onda sistólica anterógrada en las VSH
- d. Onda D en VSH: velocidad máxima de la onda anterógrada diastólica en las VSH
- e. Onda V en VSH: velocidad máxima de la onda diastólica precoz retrógrada en las VSH
- f. IVT de onda S en VSH: IVT de la onda S anterógrada en las VSH
- g. IVT de onda D en VSH: IVT de la onda D anterógrada en las VSH
- h. FLS: fracción de llenado sistólico de la IVT entre el flujo sistólico (S) y la suma del sistólico y el diastólico (D) en VSH: $IVT-S / (IVT-S + IVT-D)$.

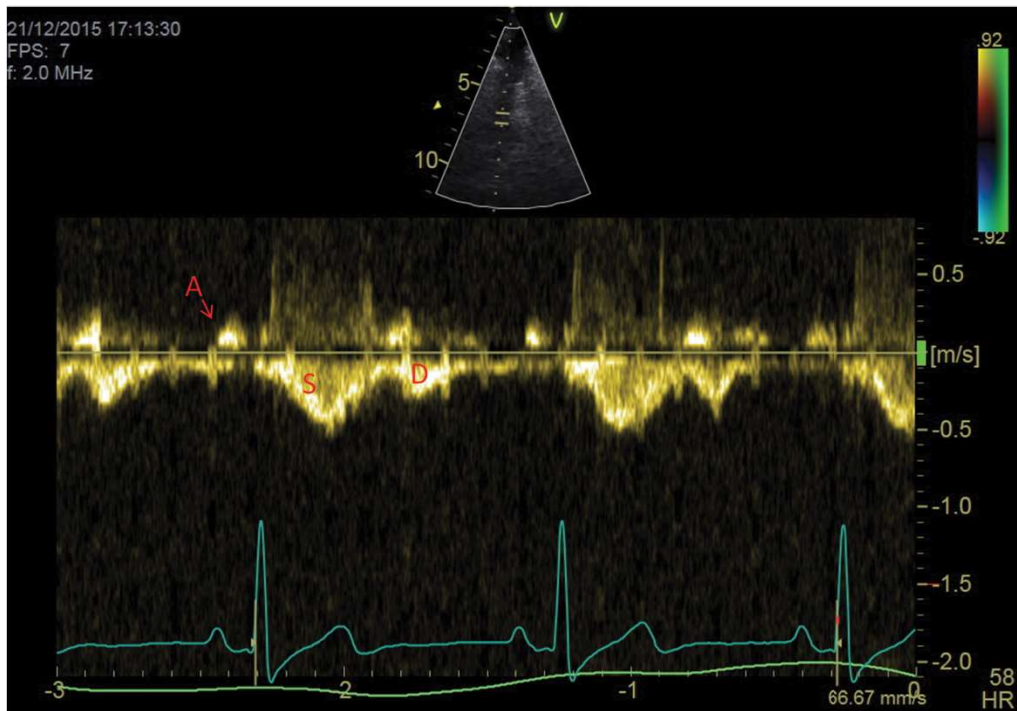


Figura 5 Mediciones de VSH obtenidas en un control sano.

A: corresponde con la onda A retrógrada en VSH;
S: corresponde con la onda sistólica anterógrada en VSH;
D: corresponde con la onda diastólica anterógrada en VSH.

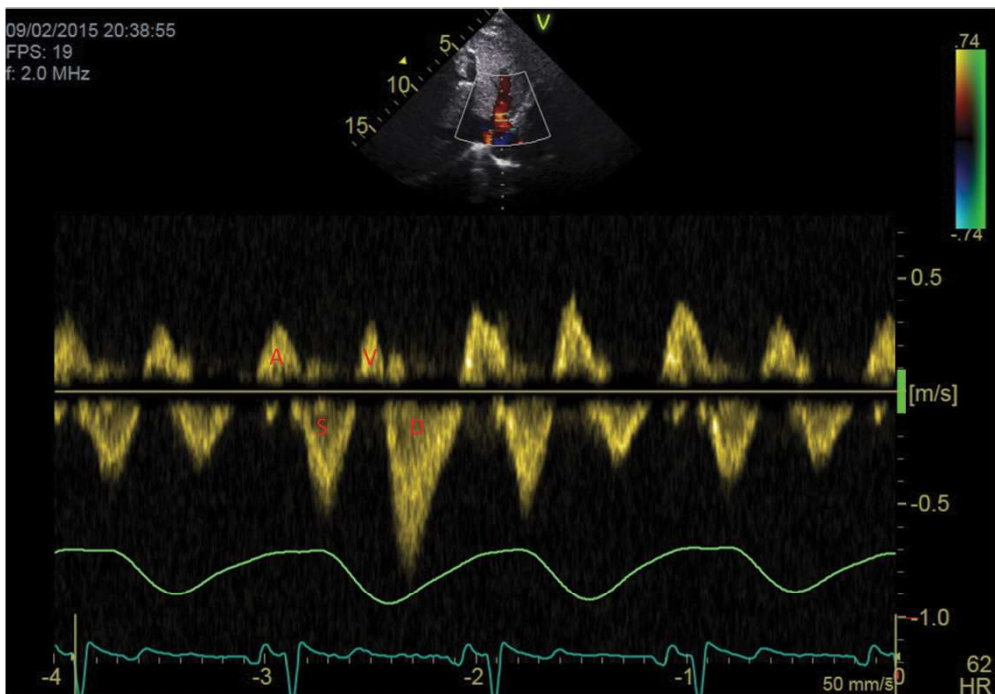


Figura 6 Mediciones de VSH obtenidas en un paciente.

A: corresponde con la onda A retrógrada en VSH;
S: corresponde con la onda sistólica anterógrada en VSH;
V: corresponde con la onda diastólica precoz retrógrada en VSH;
D: corresponde con la onda diastólica anterógrada en VSH;

Un aspecto importante que influye en los parámetros previos es la función auricular: La función auricular, tanto izquierda como derecha, consta de diversas fases:

Función reservorio: continente distensible que acomoda el volumen del retorno venoso.

Función conducto: durante la apertura de la válvula aurículo-ventricular se produce el paso pasivo de flujo sanguíneo desde la aurícula al ventrículo.

Función vaciado activo: correspondiente con la contracción auricular que permite el paso activo de flujo desde la aurícula al ventrículo

4.2.3.- Strain auricular

El estudio de la deformación o strain longitudinal de la AD se realizó con el ecógrafo Vivid 7 (General Electric, Vingmed, Horten, Noruega) y con el software específico EchoPAC (General Electric). La velocidad de fotogramas de adquisición de imagen bidimensional (2D) se fijó en al menos entre 60 y 80 fotogramas/seg. Las mediciones se realizaron en tres ciclos cardíacos y el promedio se utilizó para los análisis estadísticos. Partiendo de la proyección apical de cuatro cámaras, el área auricular derecha máxima se midió justo antes de la apertura de la válvula auriculoventricular mediante planimetría.

Para determinar la deformación auricular global todo el contorno endocárdico de la AD fue trazado de forma automática por el software. El software dividió automáticamente la pared de la AD en seis segmentos, y el promedio se utilizó para el análisis. El inicio del QRS se utilizó como punto de referencia para la determinación de los siguientes parámetros de deformación auricular global

- (SGAD): strain global de la aurícula derecha
- (SRADs), pico de strain rate sistólico de la AD
- (SRADe), pico de strain rate diastólico precoz de la AD
- (SRADa). pico de strain rate diastólico tardío de la AD.

El SGAD y el SRADs representan la función reservorio de la AD, el SRADe representa la función conducto y el SRADa la función de vaciado activo.

El inicio del QRS se utilizó como punto de referencia para la determinación del pico de la deformación longitudinal global total (SGAD).

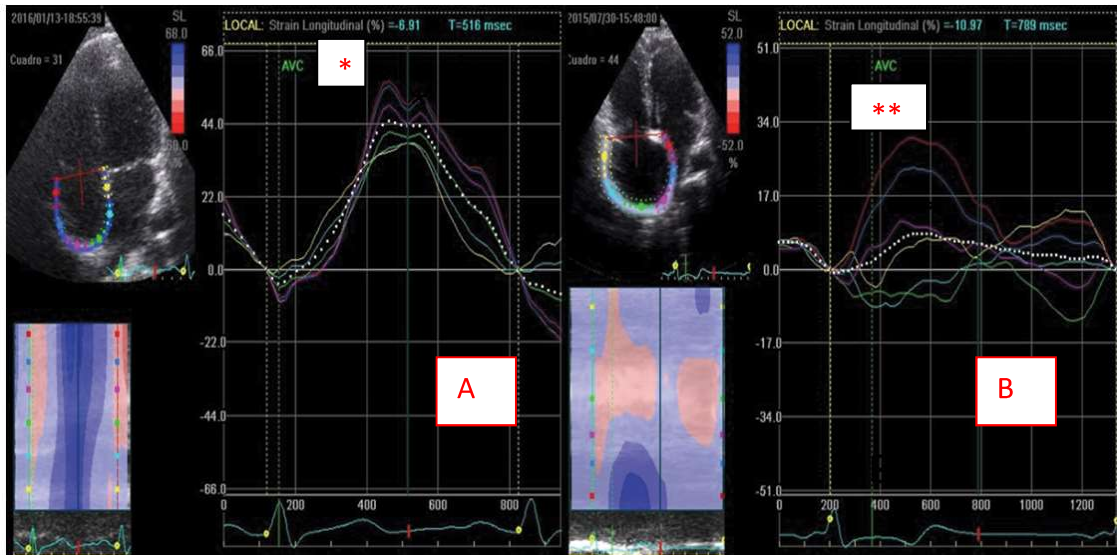


Figura 7 Mediciones de SGAD en un control sano y en un paciente
SGAD: strain global de aurícula derecha

En el panel A se observa el SGAD en un control sano (valor 44): *Se observa uniformidad de las curvas en las distintas localizaciones de la pared auricular

- * **En la panel B se observa el SGAD en un paciente con PR marcado que presenta un valor global de 7. Existe marcada alteración de todos los segmentos auriculares.

4.3.- Estudio mediante RM

Los estudios se realizaron con una unidad de imagen de RM 1,5T (Avanto, Siemens, Alemania). Se obtuvo una adquisición multifásica utilizando una secuencia de pulso de precesión libre en estado estacionario en planos de 2 y 4 cámaras. A partir de estas imágenes, se obtuvieron de diez a doce cortes de eje corto contiguos perpendiculares al eje largo del ventrículo izquierdo (VI) y de diez a catorce cortes axiales contiguos del ventrículo derecho (grosor de corte: 8 mm). El análisis volumétrico biventricular se realizó mediante el software Argus (Siemens Medical Systems). Para la evaluación de la IP, se utilizó la secuencia de apnea y se sincronizó con el electrocardiograma, cine-fase secuencia de pulso de contraste en un plano perpendicular a la AP. El volumen de flujo pulmonar anterógrado y el volumen regurgitante (VR) se midieron a partir de las imágenes codificadas en velocidad trazando manualmente el área de sección de la AP principal. Los

volúmenes de flujo se calcularon multiplicando el área de contorno por la velocidad de flujo promedio dentro del contorno. Todo el procedimiento se repitió durante la fase de respiración libre.

El FTDA-vol durante la apnea y durante la respiración libre se definió como un pico distinto de flujo anterógrado sistólico, que precede inmediatamente al flujo anterógrado sistólico, pero separado del mismo. El área bajo la curva y el volumen se calcularon utilizando software dedicado. Se calcularon los volúmenes ventriculares, el VTDVD y el indexado por SC (VTDVDi), el VTSVD y el indexado por SC (VTSVDi) la FEVD, VTDVI y el indexado por SC (VTDVli), el volumen telesistólico del VI (VTSVI) y el indexado por SC (VTSVli) y la FEVI. El RMAAD y la indexada (RMAADi) también se cuantificaron.

Se realizaron las siguientes mediciones:

- FTDA-vol : volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado
- FSA-RM: flujo sistólico pulmonar cuantificado mediante RM

FAP%-vol: el porcentaje del flujo anterógrado pulmonar dependiente de la contracción auricular mediante RM se calculó a partir del cociente entre el valor de FTDA-vol y la suma de la FTDA-vol y el FSA-RM. No se calculó en caso de estenosis pulmonar residual.

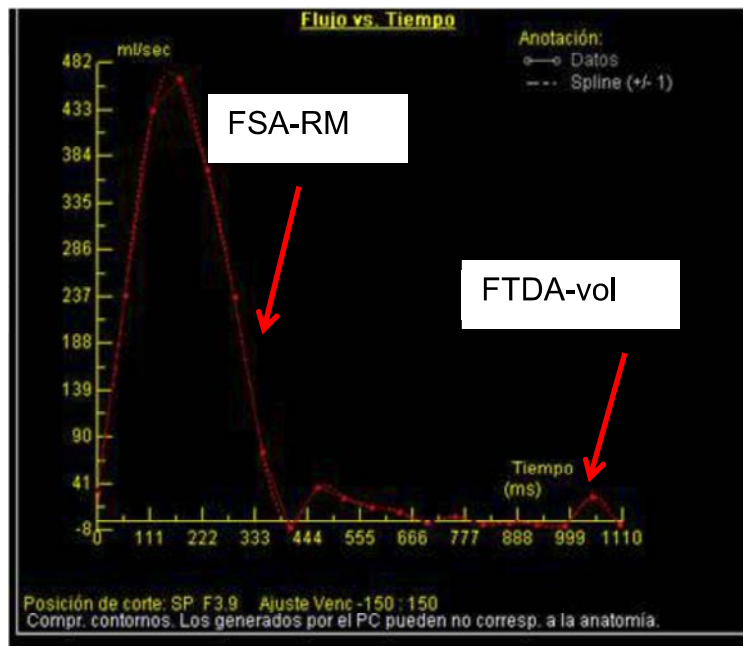


Figura 8 Flujo cuantificado en el tronco de la arteria pulmonar de un control sano.

FSA-RM: flujo sistólico pulmonar cuantificado mediante RM; FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado

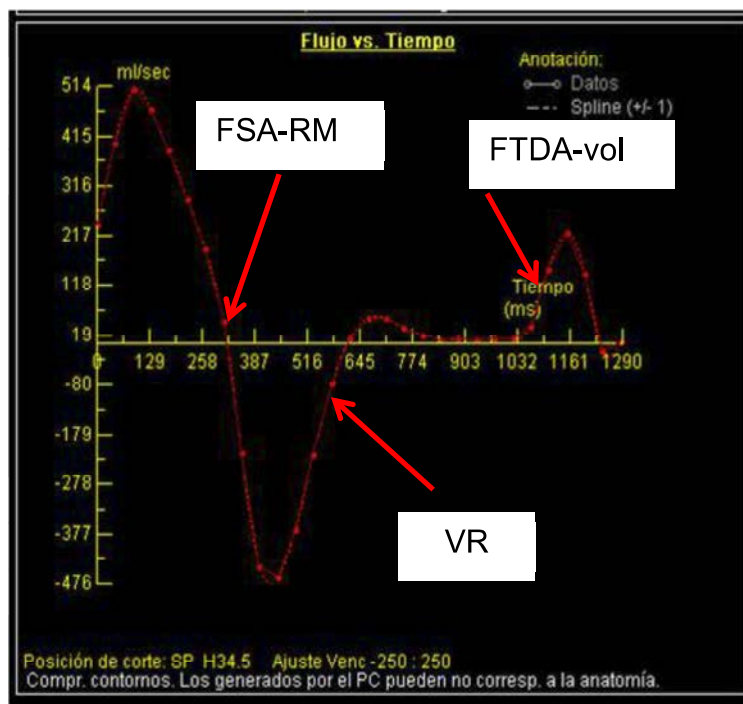


Figura 9 Flujo cuantificado en el tronco de la arteria principal de un paciente

FSA-RM: flujo sistólico pulmonar cuantificado mediante RM; VR: volumen regurgitante correspondiente a la insuficiencia pulmonar de un paciente; FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado

4.4.- Análisis estadístico

Los análisis descriptivos de los datos discretos se presentan en números absolutos y porcentajes. Los valores medios y la desviación estándar (DE) se emplearon para variables continuas con distribución normal.

Se utilizó la prueba t de Student para datos apareados para la comparación de los valores medios de los parámetros ecocardiográficos entre los pacientes y los controles sanos emparejados. El test no paramétrico de Mann Whitney U se empleó para comparar los parámetros de RM entre los pacientes y los controles sanos. Los puntos de corte para cada uno de los parámetros ecocardiográficos y de RM utilizados para definir la fisiología restrictiva o PR se obtuvieron a partir de las distribuciones de controles sanos. Un punto de corte superior a dos DE del valor medio de la población sana se consideró como un criterio de PR. Además, se representaron las respectivas funciones de distribución para cada parámetro ecocardiográfico y de RM estudiados para definir el patrón restrictivo tanto en los controles sanos como en los pacientes, con el objetivo de comparar gráficamente el grado de superposición entre las distribuciones. El análisis de Bland-Altman determinó la variabilidad interobservador para la evaluación de FTDA-i, FTDA-e y IVT-FTDA. Para el cálculo de la reproducibilidad de las mediciones se seleccionaron 15 pacientes al azar en los que dos lectores experimentados (A.P.D. y B.M.B.) realizaron las mismas mediciones de forma independiente. Las variabilidades entre observadores de las mediciones ecocardiográficas se evaluaron con el coeficiente de correlación intraclase (ICC).

Se estudió la concordancia entre RM y ecocardiografía para la cuantificación de varios parámetros. Específicamente, se estimó el índice Kappa entre los parámetros ecocardiográficos FTDA-i, FTDA-e y IVT-FTDA y el parámetro de RMN FTDA-vol durante la respiración libre y el índice Kappa entre FTDA-i, FTDA-e y IVT-FTDA y el FTDA-vol durante la apnea.

El análisis de Bland-Altman también determinó la reproducibilidad interobservador para la evaluación de la SGAD usando ETT. La reproducibilidad intraobservador se

MÉTODOS

determinó repitiendo las mediciones de la deformación y la velocidad de deformación en 2 puntos de tiempo diferentes por un lector experimentado (S.M.) en 15 pacientes seleccionados al azar. Un segundo lector experimentado (A.P.D.) realizó el análisis de deformación en los mismos 15 pacientes, proporcionando los datos de reproducibilidad entre observadores. La variabilidad entre observadores de las mediciones ecocardiográficas se evaluó con el coeficiente de correlación intraclass (ICC).

La muestra de pacientes se dividió para el análisis estadístico en tres grupos dependiendo del grado de dilatación del VD: la dilatación ventricular derecha se consideró leve si el VTDVD fue inferior a 120 ml / m², moderado si el volumen fue entre 120 y 150 ml/m² y dilatación severa del VD si el VTDVDi fue superior a 150 ml/m². Se consideró disminución de la FEVD calculada mediante RM cuando aquella fue inferior al 47%.

Para explorar potenciales predictores de dilatación y disfunción auricular derecha, se realizó en primer lugar un análisis bivariado para estimar el grado de asociación entre las características clínicas, de RM y de ETT (variables independientes) con la AADi y la RMAADi (variables dependientes). La población de pacientes se dividió en terciles con respecto al valor de AADi y de RMAADi. Finalmente, se siguió el mismo plan de análisis dividiendo la muestra en terciles en relación con el valor del SGAD. Las diferencias medias se calcularon con intervalos de confianza del 95% como una estimación del riesgo asociado a cada variable. A partir del análisis de las asociaciones bivariadas se desarrollaron modelos de regresión lineal multivariable en el que se utilizaron como candidatas todas las variables con una $p < 0.15$ en las asociaciones bivariadas. Se llevó a cabo una selección automática mediante pasos hacia delante y hacia atrás con criterio de entrada en el modelo una $p < 0.1$ y criterio de salida una $p > 0.05$. Se comprobaron los supuestos de linealidad y homocedasticidad de cada modelo.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS (versión 15.0, SPSS, Inc., Chicago, Illinois) y el paquete estadístico R Studio 0.99.467. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$

5 RESULTADOS

5.1.- Características de la población a estudio

Se examinaron 81 pacientes consecutivos entre enero de 2014 y septiembre de 2015. La Tabla 1 muestra los principales datos demográficos, quirúrgicos y clínicos de los pacientes incluidos. Un 86% de los pacientes presentaba IP significativa en el momento de la evaluación. El 14% no presentaba IP significativa; entre los pacientes sin IP significativa un elevado porcentaje, el 70%, ya habían sido sometidos a RVP.

Tabla 1. Características basales clínicas y de las técnicas quirúrgicas de los pacientes con cirugía del TSVD durante la infancia

| | N válido | Valor |
|---|-----------------|--------------------------------|
| Edad años (media +/- DE) | 81 | 37,5 (+/-7) |
| Edad en la cirugía años (media +/- DE) | 81 | 4,3 (+/-3,7) |
| SC m2 (media +/- DE) | 81 | 1,75 (+/-0,2) |
| Varones n (%) | 81 | 43 (53%) |
| Arritmias supraventriculares previas n (%) | 81 | 13 (16%) |
| Presencia de IP severa n (%) | 81 | 69 (86%) |
| Clase funcional n (%) | 81 | CF 1 69 (86%) CF 2 12 (14%) |
| Amplitud QRS ms (media, rango) | 81 | 148 (80-220) |
| Fístula previa n (%) | 81 | 20 (25%) |
| Reintervención n (%) | 81 | 17 (21%) |
| Tipo de cardiopatía congénita n (%) | 81 | |
| Tetralogía de Fallot (TdF) n (%) | | 56 (64%) |
| Parche transanular (PTA) | | 27 (52%) |
| TdF reparación sin PTA | | 15 (29%) |
| No especificado | | 10 (19%) |
| Reemplazo valvular pulmonar | | 7 (8.6%) |
| Conducto entre VD y AP | | 0 (0%) |
| Estenosis valvular pulmonar n (%) | | 26 (32%) |
| Valvulotomía quirúrgica | | 20 (77%) |
| Valvulotomía quirúrgica + PTA | | 2 (7,7%) |
| No especificado | | 4 (15%) |
| Estenosis supravalvular pulmonar n (%) | | 3(4%) |
| Parche transanular (PTA) | | 3(100%) |

SC: área de la superficie corporal; TdF: Tetralogía de Fallot; PTA: parche transanular; DE: desviación estándar; PTA: parche transanular.

RESULTADOS

La Tabla 2 muestra los principales datos de la función y dilatación ventriculares cuantificados mediante RM. El 18% de los pacientes tenían disfunción sistólica del VI, definida como FEVI < 50%, mientras que el 42% presentaron disfunción sistólica del VD definida por FEVD < 47%, si bien ninguno en grado severo.

Tabla 2. Características basales de la RM de los pacientes con cirugía del TSVD durante la infancia

| | N válido | Valor |
|---|-----------------|------------------|
| VTDVD ml/m2 (media +/- DE) | 81 | 140,2 (+/- 40,5) |
| VTSVD ml/m2 (media +/- DE) | 81 | 71 (+/- 27) |
| FEVD % (media +/- DE) | 81 | 50 (+/- 7,8) |
| VTDVI ml/m2 (media +/- DE) | 81 | 76 (+/- 18) |
| VTSVI ml/m2 (media +/- DE) | 81 | 33,5 (+/- 14,6) |
| FEVI % (media +/- DE) | 81 | 58% (+/- 5,9) |
| Presencia de disfunción VI n (%) | 81 | 14 (18%) |
| Presencia de disfunción VD n (%) | 81 | 34 (42%) |

VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; VTDVD: volumen diastólico final del VD; VTSVD: volumen sistólico final del VD; FEVD: fracción de eyección del VD; VTDVI volumen diastólico final del VI; VTSVI: volumen sistólico final del VI; FEVI: fracción de eyección VI; DE: desviación estándar.

En cuanto a la realización del ecocardiograma completo (véase apartado métodos), éste se realizó atendiendo a las guías de práctica clínica (25, 107, 108). Dicho estudio incluyó la realización de Modo M y el estudio mediante Doppler tisular a nivel del anillo lateral y septal del VI además del anillo tricuspídeo. La prevalencia en nuestra población estudiada de disfunción VI por ecocardiografía resultó ser del 18%. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Características basales del ETT de los pacientes con cirugía del TSVD durante la infancia

| | N válido | Valor (+/- DE) |
|---|-----------------|-----------------------|
| FEVI % (media+/-DE) | 81 | 52,3% (+/- 10) |
| DTDVI mm (media +/-DE) | 81 | 43,2 (+/- 6,2) |
| DTSVI mm (media +/-DE) | 81 | 31,8 (+/- 6,6) |
| Movimiento paradójico TIV | 81 | 59 (82%) |
| Grado IAO n (%) | 81 | |
| Ausencia | | 53 (65,4%) |
| Leve | | 21 (26%) |
| Moderado | | 7 (8,6%) |
| Severo | | 0 (0%) |
| Grado IM n (%) | 81 | |
| Ausencia | | 58 (71,6%) |
| Leve | | 21 (26%) |
| Moderado | | 2 (2,4%) |
| Severo | | 0 (0) |
| TAPSE mm (media +/- DE) | 81 | 18 (+/- 3,2) |
| MAPSE mm (media +/- DE) | 81 | 17 (+/- 2,8) |
| Grado de dilatación VD n (%) | 81 | |
| Ausencia | | 8 (9,8%) |
| Leve | | 21 (25,9%) |
| Moderado | | 31 (38,4%) |
| Severo | | 21 (25,9%) |
| VCI | 72 | |
| VCI mm (media +/- DE) | | 16,5 (+/-3,8) |
| VCI < 21 mm n (%) | | 59 (82%) |
| Colapsabilidad > 50% | | 12 (17%) |
| Colapsabilidad < 50% | | 47 (65%) |
| VCI > 21 mm n (%) | | 13 (18%) |
| Colapsabilidad > 50% | | 0 (0%) |
| Colapsabilidad < 50% | | 13 (18%) |
| Colapsabilidad < 30% | | 10 (14%) |
| Colapsabilidad 30-50% | | 3 (4%) |
| DTI onda S lateral cm/s (media +/- DE) | 81 | 8,9 (+/- 2,4) |
| DTI onda S tabique cm/s (media +/- DE) | 81 | 7,3 (+/- 1,9) |
| DTI onda S tricuspídea cm/s (media +/- DE) | 81 | 11 (+/- 2,9) |
| Grado IP n (%) | 81 | |
| Ausencia | | 6 (7,4%) |
| Grado 1 | | 3 (3,7%) |
| Grado 2 | | 2 (2,4%) |
| Grado 3 | | 7 (8,6%) |
| Grado 4 | | 63 (77,9%) |
| Grado IT n (%) | 81 | |
| Ausencia | | 3 (3,7%) |
| Grado 1 | | 43 (53,1%) |
| Grado 2 | | 21 (25,9%) |
| Grado 3 | | 14 (17,3%) |
| Grado 4 | | 0 (0%) |

DTDVI: diámetro telediastólico VI; DTSVI: diámetro telesistólico VI; TIV: tabique interventricular; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo, MAPSE: desplazamiento sistólico del anillo mitral; VCI: vena cava inferior; IM: insuficiencia mitral; IAO: insuficiencia aórtica; IT: insuficiencia tricuspídea; IP: insuficiencia pulmonar; DE: desviación estándar.

RESULTADOS

Un 18% de la población mostró VCI dilatada y con colapso inspiratorio inferior al 50% (n=13). Es decir, en este grupo se estimó una presión auricular derecha (PAD) de 15 mm HG atendiendo a las guías de práctica clínica (15). Un 17% de pacientes mostró VCI no dilatada y con colapso superior al 50%, correspondiente a una estimación de PAD de 3 mm HG. Por lo tanto, se pudo estimar la PAD en un 35% de la población. El resto de la población a estudio mostró valores intermedios.

5.2.- Resultados ecocardiográficos del FTDA de la población a estudio

La FTDA-i fue de 49,6 cm/s (DE +/- 22) y la FTDA-e de 40 cm/s (DE +/- 19). La razón FTDA-i/FTDA-e presentó un valor medio de 1,25 (DE +/- 0,25).

La IVT-FTDA en la AP principal fue de 6,2 cm (DE +/- 3,5).

A continuación, se muestran los resultados de todas las variables cuantificadas entre los pacientes de estimación del FTDA utilizando el Doppler pulsado tras la válvula pulmonar.

Tabla 4. Valores medios obtenidos del FTDA en ecocardiografía transtorácica en la muestra de pacientes

| | N válido | Media (+/-DE) |
|----------------------|----------|----------------|
| FTDA-i cm/s | 81 | 49,6 (+/-22) |
| FTDA-e cm/s | 81 | 40 (+/-19) |
| Razón FTDA-i /FTDA-e | 81 | 1,25 (+/-0,25) |
| IVT-TDA cm | 81 | 6,2 (+/-3,5) |
| *IVT-FSA cm | 69 | 34,4 (+/-12) |
| *FAP% % | 69 | 15,5 (+/-10) |

**Se excluyeron los pacientes con componente residual de EP*

FTDA-i: velocidad de onda de pico A durante la inspiración en la arteria pulmonar; FTDA-e: pico de la velocidad de onda de pico A durante la espiración en la arteria pulmonar; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo de flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; IVT-FSA: : integral velocidad/tiempo del componente sistólico del flujo pulmonar sistólico anterógrado. FAP%: (IVT-FTDA/ IVT-FTDA+ IVT-FSA).

Tal y como se comenta en el apartado métodos (página 57) el FAP% se calculó a partir del cociente entre el valor de IVT-FTDA y la suma de la IVT-FTDA con la IVT-FSA. Se excluyeron los casos en los que existía estenosis pulmonar.

5.3.- Análisis del flujo de VCS y de VSH en pacientes

Mediante el estudio ETT se observaron los siguientes resultados en los flujos de VCS y de VSH (Tabla 5). En 4 pacientes (4,9%) no se pudo obtener un trazo que permitiera su cálculo.

Tabla 5. Valores medios de velocidades obtenidas mediante Doppler pulsado en VCS en la muestra de pacientes

| | N válido | Media (+/-DE) |
|---------------------|----------|---------------|
| Onda S cm/s | 78 | 41 (+/-14) |
| Onda D cm/s | 78 | 38 (+/-14,3) |
| Onda A cm/s | 78 | 20 (+/-8,7) |
| Onda V cm/s | 78 | 7 (+/-11) |
| IVT de la onda A cm | 78 | 2,3 (+/-2,1) |

IVT: integral velocidad/tiempo; DE: desviación estándar.

RESULTADOS

El análisis de VSH se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Valores medios de las velocidades y IVT obtenidos mediante Doppler pulsado en VSH en la muestra de pacientes

| | N válido | Media (+/-DE) |
|-------------------|----------|---------------|
| Onda A cm/s | 77 | 34 (+/-12,6) |
| Onda S cm/s | 77 | 46 (+/-23) |
| Onda D cm/s | 77 | 48 (+/-18) |
| Onda V cm/s | 77 | 24,5 (+/-17) |
| IVT de onda A cm | 77 | 4.4 (+/-2) |
| IVT de onda S cm | 77 | 8 (+/-4) |
| IVT de onda D cm | 77 | 8,6 (+/-4) |
| IVT de onda V cm | 78 | 3,2 (+/-2,4) |
| FLS% (media+/-DE) | 77 | 47 (+/-15) |

FLS: fracción de llenado sistólica; IVT: integral velocidad/tiempo; DE: desviación estándar.

La media de la FLS fue del 47%. El 65,4% de los pacientes presentó una FLS < 55%, descrito en estudios previos como sugestivo de presiones auriculares medias altas.

5.4.- Resultados del análisis de FTDA mediante RM en pacientes

El valor medio del FSA-RM evaluado mediante la técnica de adquisición durante la respiración libre fue de 125 ml (+/- DE 33,5) y el valor medio calculado durante las secuencias de apnea fue de 124,6 ml (+/- DE 38).

En cuanto al cálculo del FTDA-vol, el valor medio calculado mediante las secuencias de respiración libre fue de 9,28 ml (DE +/- 9) y durante las secuencias de apnea de 8 ml (DE +/- 7,7) (Tabla 7).

Tabla 7. Valores medios FSA-RM y FTDA-vol durante la respiración libre y en apnea en la muestra de pacientes

| | N válido | Media (+/-DE) |
|--|----------|---------------|
| FSA –RM durante respiración libre ml (media +/- DE) | 81 | 125 (+/-33,5) |
| FSA-RM durante apnea ml (media +/- DE) | 81 | 124,6 (+/-30) |
| FTDA-vol durante respiración libre ml (media +/- DE) | 81 | 9,28 (+/-9) |
| FTDA-vol durante apnea ml (media +/- DE) | 81 | 8 (+/-7,7) |

FSA-RM: flujo sistólico pulmonar cuantificado mediante resonancia magnética FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado

5.5.- Resultados en CS

5.5.1.- Resultados en los controles pareados por edad y sexo con los pacientes

La Tabla 8 muestra los resultados demográficos de los CS y en la Tabla 9 se presentan las características basales del estudio con ETT.

Tabla 8. Características basales de los CS

| | N válido | Valor |
|------------------------|----------|---------------|
| Edad años (media+/-DE) | 43 | 36,6 (+/-6,3) |
| SC m2 (media+/-DE) | 43 | 1,73 (+/-0,3) |
| Varones n (%) | 43 | 19 (45%) |

SC: superficie corporal; DE: desviación estándar.

Tabla 9. Características basales del ETT de los CS

| | N válido | Valor (+/-DE) |
|---|-----------------|----------------------|
| FEVI % (media +/- DE) | 43 | 58 (+/-5,9) |
| Presencia de disfunción VI n (%) | 43 | 0 (0%) |
| Presencia de disfunción VD n (%) | 43 | 0 (0%) |
| Onda S DTI T cm/s (media +/- DE) | 43 | 12,7 (+/-2,6) |
| VCI mm (media +/- DE) | 39 | 18 (+/-3,9) |
| TAPSE mm (media +/- DE) | 43 | 22,5 (+/-2,9) |
| MAPSE mm (media +/- DE) | 37 | 15,8 (+/-2,4) |
| VCI | 39 | |
| VCI < 21 mm n (%) | | 28 (81,8%) |
| Colapsabilidad > 50% | | 17 (71,8%) |
| Colapsabilidad < 50% | | 11 (27,5%) |
| VCI > 21 mm | | 11 (28,2%) |
| Colapsabilidad > 50% | | 2 (5,2%) |
| Colapsabilidad < 50% | | 9 (23%) |

FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; VCI: vena cava inferior; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricúspideo; MAPSE: desplazamiento sistólico del anillo mitral.

El valor promedio del TAPSE fue de 22,5 cm (DE +/- 3) y el valor promedio del valor del DTI de la onda S en tricúspide fue de 12,7 cm/s (DE +/- 2,6).

El valor medio del diámetro de VCI entre los CS fue de 18 mm. La mayoría de la población sana presentó una VCI no dilatada, aunque el índice de colapsabilidad fue menor a lo esperado.

5.6.- Resultados ecocardiográficos del FTDA en CS

Los resultados de la ecografía en cuanto el FTDA se muestran en la Tabla 10

Tabla 10. Valores medios obtenidos del FTDA en ETT en la muestra de CS

| | N válido | Media (+/-DE) |
|--|-----------------|----------------------|
| FTDA-i cm/s (media +/- DE) | 43 | 26 (+/-6) |
| FTDA-e cm/s (media +/- DE) | 43 | 25 (+/-6) |
| Razón FTDA-i /FTDA-e (media +/- DE) | 43 | 1 (+/-0,13) |
| IVT-FTDA cm (media +/- DE) | 43 | 2,3 (+/-0,6) |
| FAP% (media +/- DE) | 43 | 9 (+/-2,3) |

FTDA-i: velocidad de onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; FTDA-e: velocidad de la onda A durante la espiración en la arteria pulmonar; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo de flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; IVT-FSA: integral velocidad/tiempo del componente sistólico del flujo pulmonar sistólico anterógrado; FAP%: porcentaje del flujo anterógrado pulmonar dependiente de la contracción auricular

Se calculó el FAP% como el porcentaje del flujo anterógrado pulmonar dependiente de la contracción auricular (ver métodos).

5.7.- Análisis de los resultados de VCS y de VSH en los CS

Mediante el ETT también se observaron los resultados en los flujos de VCS y de VSH mostrados en la Tabla 11 (2 de los CS no presentaron imagen de suficiente calidad para valorar los flujos en VCS y no fueron analizados).

Tabla 11. Valores medios de velocidades de la VCS en los CS

| | N válido | Media (+/-DE) |
|----------------------|-----------------|----------------------|
| Onda S cm/s | 41 | 44 (+/-10) |
| Onda D cm/s | 41 | 25,3 (+/-5,7) |
| Onda A cm/s | 40 | 15 (+/-13) |
| Onda V cm/s | 40 | 0 (+/-0) |
| IVT onda A cm | 40 | 1,4 (+/-2) |

IVT: integral velocidad/tiempo; DE: desviación estándar.

A continuación se muestran los resultados obtenidos del análisis de las ondas de VSH (Tabla 12).

Tabla 12. Valores medios de velocidades de y IVT en VSH en CS

| | N válido | Media (+/-DE) |
|-------------------------|-----------------|----------------------|
| Onda A cm/s | 41 | 23 (+/-10) |
| Onda S cm/s | 41 | 47 (+/-14) |
| Onda D cm/s | 41 | 33 (+/-14) |
| Onda V cm/s | 41 | 5,5 (+/-12) |
| IVT de onda A cm | 41 | 2,3 (+/-1,5) |
| IVT de onda S cm | 40 | 10 (+/-3) |
| IVT de onda D cm | 40 | 5,6 (+/-3) |
| IVT de onda V cm | 40 | 0,6 (+/-1,6) |
| FLS % | 40 | 65 (+/-8,6) |

IVT: integral velocidad/tiempo; FLS: fracción de llenado sistólico; DE: desviación estándar.

5.8.- Resultados de los parámetros cuantificados mediante RM de los CS

La Tabla 13 muestra los datos obtenidos mediante RM en 10 CS

Tabla 13. Valores volumétricos y función de ambos ventrículos en los CS

| | N válido | Valor medio (+/-DE) |
|--------------------|-----------------|----------------------------|
| VTDVD ml/m2 | 10 | 52 (+/-11) |
| VTSVD ml/m2 | 10 | 23,5 (+/-8,6) |
| FEVD % | 10 | 55,2 (+/-7%) |
| VTDVI ml/m2 | 10 | 67 (+/-15) |
| VTSVI ml/m2 | 10 | 32,5 (+/-10) |
| FEVI % | 10 | 54 (+/-6,3) |

VTDVDi: volumen diastólico final indexado del ventrículo derecho; VTSVDi: volumen sistólico final del ventrículo derecho indexado; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; VTDVli volumen diastólico final del ventrículo izquierdo indexado; VTSVI: volumen sistólico final del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

Se calcularon, al igual que en los pacientes, tanto el FSA-RM como el FTDA-vol) tanto en apnea como en respiración libre (Tabla 14).

Tabla 14. Valores medios de FSA-RM y FTDA-vol anterógrados de la AP durante la respiración libre y en apnea en la muestra de CS

| | N válido | Valor medio (+/-DE) |
|--|-----------------|----------------------------|
| FSA-RM durante respiración libre ml | 10 | 81 (+/-19) |
| FSA-RM durante apnea ml | 10 | 78 (+/-17) |
| FTDA-vol durante respiración libre ml | 10 | 0.7 (+/-0,6) |
| FTDA-vol durante apnea ml | 10 | 0.6 (+/-0,6) |

DE: desviación estándar; FSA-RM: flujo sistólico pulmonar cuantificado mediante resonancia magnética; FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado.

5.9.- Comparación entre CS y pacientes

5.9.1.-Comparativa en las mediciones del FTDA mediante ETT

Todas las mediciones, incluidas las velocidades FTDA-i y FTDA-e, la razón FTDA-i/FTDA-e, la IVT-FTDA y el FAP%, tuvieron un valor mayor estadísticamente significativo en la muestra de pacientes en comparación con los obtenidos en la muestra de CS. En general, el FTDA en los CS mostró ligeras variaciones a lo largo del ciclo respiratorio, mientras que los pacientes tuvieron una variación más amplia. Con respecto a las mediciones de RM, el valor de FTDA-vol fue mayor de forma estadísticamente significativa en los pacientes en comparación con los controles, tanto durante la respiración libre como en la apnea.

En la Tabla 15 se pueden observar las diferencias, para las distintas mediciones realizadas con ecocardiografía y RM, entre el grupo de pacientes y el grupo de CS.

Tabla 15. Diferencias de los valores medios del FTDA (ETT) y FTDA-vol (RM) entre del grupo de CS y el grupo de pacientes con cirugía del TSVD durante la infancia

| Controles sanos | | | Pacientes | | |
|--|----|---------------|-----------|---------------|---------|
| | N | Media (+/-DE) | N | Media (+/-DE) | P |
| Medidas ecocardiográficas | | | | | |
| FTDA-i cm/s | 43 | 26 (+/-6) | 81 | 49,6 (+/-22) | <0,001 |
| FTDA-e cm/s | 43 | 25 (+/-6) | 81 | 40 (+/-19) | <0,001 |
| Razón FTDA-i / FTDA-e | 43 | 1(+/-0,13) | 81 | 1,25(+/-0,25) | <0,001 |
| IVT-FTDA cm | 43 | 2,3 (+/-0,6) | 81 | 6,2 (+/-3,5) | <0,001 |
| FAP%* | 43 | 9 (+/-2,3) | 69 | 15,5 (+/-10) | <0,001 |
| Medidas obtenidas mediante RM | | | | | |
| | N | Media (+/-DE) | N | Media (+/-DE) | P |
| FSA anterógrado durante respiración libre ml | 10 | 81 (+/-19) | 81 | 125 (+/-33,5) | <0,001 |
| FSA durante apnea ml | 10 | 78 (+/-17) | 81 | 124,6 (+/-30) | <0,0001 |
| FTDA-vol durante respiración libre ml | 10 | 0,7 (+/-0,6) | 81 | 9,28 (+/-9) | <0,001 |
| FTDA-vol durante apnea ml | 10 | 0,6(+/-0,6) | 81 | 8 (+/-7,7) | 0,002 |

*Se excluyeron del cálculo los pacientes con EP.

FTDA-i: velocidad de onda de pico A durante la inspiración en la arteria pulmonar; FTDA-e: pico de la velocidad de onda de pico A durante la espiración en la arteria pulmonar; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo de flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; IVT-FSA: integral velocidad/tiempo del componente sistólico del flujo pulmonar sistólico anterógrado ;FAP%: (IVT-FTDA/ IVT-FTDA+ IVT-FSA); FSA-RM: flujo sistólico pulmonar cuantificado mediante resonancia magnética; FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado; DE: desviación estándar.

5.10.- Comparativa de las mediciones realizadas en VCS y VSH

Las mediciones realizadas en la VCS también mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el de pacientes en la mayoría de los parámetros obtenidos (Tabla 16). En concreto, la integral velocidad/tiempo de la onda A y la velocidad de la onda D fueron significativamente mayores en los pacientes que en los controles. La velocidad de la onda S resultó ser similar en ambas poblaciones y la onda V no se observó en ninguno de los controles.

RESULTADOS

Tabla 16. Comparación de valores medios de velocidades de VCS en pacientes y CS

| | Pacientes (n = 81) | | Controles sanos (n = 41) | | Valor P |
|----------------------|--------------------|---------------|--------------------------|---------------|-------------------|
| | N | Media (+/-DE) | N | Media (+/DE) | |
| Onda S cm/s | 78 | 41 (+/-14) | 41 | 44 (+/-10) | 0,066 |
| Onda D cm/s | 78 | 38 (+/-14,3) | 41 | 25,3 (+/-5.7) | <0,0001 |
| Onda A cm/s | 78 | 20 (+/-8,7) | 40 | 15 (+/-13) | 0,112 |
| Onda V cm/s | 78 | 7 (+/-11) | 40 | 0 (+/-0) | <0,000 |
| IVT onda A cm | 77 | 2,3 (+/-2,1) | 40 | 1,4 (+/-2) | 0,001 |

IVT: integral velocidad/tiempo; DE: desviación estándar.

A continuación, se muestran los resultados de la comparación entre ambos grupos respecto al análisis de flujos en las VSH (Tabla 17). Los resultados mostraron un mayor valor de la onda A retrógrada en velocidad y en IVT. De forma similar a los hallazgos en la VCS, la velocidad de la onda D y de la onda V fueron significativamente mayores en los pacientes respecto a los controles, mientras que la velocidad de la onda S resultó similar en ambos grupos.

La FLS también se calculó en las VSH, y resultó ser inferior al 55% en el 85% de los CS y sólo en el 31% de los pacientes ($p < 0,0001$).

Tabla 17. Comparación de los valores medios de las velocidades y del IVT medidos en VSH en pacientes y CS

| | Pacientes (n=81) | | Controles sanos (n=41) | | Valor P |
|---------------|------------------|---------------|------------------------|---------------|---------------|
| | N | Media (+/-DE) | N | Media (+/-DE) | |
| Onda A cm/s | 77 | 34 (+/12,6) | 41 | 23 (+/-10) | 0,0001 |
| Onda S cm/s | 77 | 46 (+/-23) | 41 | 47 (+/-14) | 0,422 |
| Onda D cm/s | 77 | 48 (+/-18) | 41 | 33 (+/-14) | 0,0001 |
| Onda V cm/s | 77 | 24,5 (+/-17) | 41 | 5,5 (+/-12) | 0,0001 |
| IVT onda A cm | 77 | 4.4 (+/-2) | 41 | 2,3 (+/-1,5) | 0,0001 |
| IVT onda S cm | 77 | 8 (+/-4) | 40 | 10 (+/-3) | 0,002 |
| IVT onda D cm | 77 | 8,6 (+/-4) | 40 | 5,6 (+/-3) | 0,0001 |
| IVT onda V cm | 78 | 3,2 (+/-2,4) | 40 | 0,6 (+/-1,6) | 0,0001 |
| FLS % | 77 | 47 (+/-15) | 40 | 64.5 (+/-8,6) | 0,0001 |

IVT: integral velocidad/tiempo; FLS: fracción de llenado sistólico; DE: desviación estándar.

5.11.- Criterios diagnósticos de PR

5.11.1.- Criterios ecocardiográficos diagnósticos de PR

Basándose en los estudios inicialmente publicados y que la mayoría de trabajos utilizan como referencia para el diagnóstico de PR (39, 40-53, 55-61) se pueden clasificar, tanto a los pacientes como a los CS, en dos grupos, los que cumplen dichos criterios (PR positivo con criterios clásicos) y los que no. **Utilizando los criterios clásicos de PR, existe uniformidad entre pacientes y CS; todos los CS y el 92% de los pacientes cumplen con el criterio clásico de PR.**

Alternativamente, si se utiliza para definir el PR un valor de corte por encima de dos DE del valor medio de la población sana, la gran mayoría de CS pertenecerían al grupo considerado como PR negativo, ya que los CS siguen un patrón de distribución normal tanto de FTDA-i, como de FTDA -e y de la IVT-FTDA.

Un 54% de nuestros pacientes y un 2,3% de población sana cumplieron con la definición ecocardiográfica de PR alternativa definida por la presencia, durante la inspiración y la espiración, de la onda de FTDA, con valores de FTDA-i > 38,7 cm/s

durante la inspiración y FTDA-e > 37,4 cm/s durante la espiración, correspondientes a los puntos de corte obtenidos a partir de la media incrementada con dos DE. Utilizando el umbral obtenido a partir del punto de corte + 2DE de la IVT-FTDA (IVT-FTDA > 3,5 cm), se clasificó al 76% de los pacientes y al 4,8% de la población sana como PR positivo.

5.11.2.- Criterios diagnósticos de PR mediante RM

Si se considera PR positivo como la presencia de cualquier flujo presistólico en la curva de volumen obtenida en la AP mediante RM, el 79% de los pacientes cumplió con la definición.

Si, alternativamente, se considera como PR positivo un valor del FTDA-vol superior a 2 DE del valor medio de la población sana, el 76% de nuestros pacientes presentaron PR positivo cuando se analizaron los parámetros durante la apnea (FTDA-vol > 1,8 ml) y el 70% (FTDA-vol > 2 ml) cuando se analizaron durante la respiración libre.

A continuación, se muestra en la Tabla 18 los distintos resultados obtenidos según el punto de corte utilizado para la definición de PR tanto en el grupo de pacientes como en el de CS.

Tabla 18. Prevalencia de PR en los pacientes y en los CS en función de los diferentes criterios ecocardiográficos y de RM propuestos

| Valores de corte | N | Porcentaje de controles sanos con PR positivo | N | Porcentaje de pacientes con PR positivo |
|---|----|---|----|---|
| Criterios clásicos[†] | 43 | 100% (n = 43) | 81 | 92% (n = 74) |
| Criterios ecocardiográficos propuestos[‡] | | | | |
| FTDA-i > 38,7 m/s | 43 | 2,3% (n = 1) | 81 | 70,4% (n = 57) |
| FTDA-e > 37,4 m/s | 43 | 2,3% (n = 1) | 81 | 52% (n = 42) |
| FTDA-i > 38,7 m/s y FTDA-e > 37,4 m/s | 43 | 2,3% (n = 1) | 81 | 54% (n = 44) |
| ITV- FTDA > 3,5 cm | 43 | 4,8% (n = 2) | 81 | 76% (n = 61) |
| FAP%* | 43 | 4,8% (n = 2) | 69 | 46,2% (n = 37) |
| Criterios mediante RM propuestos[§] | | | | |
| FTDA-vol > 2 ml en respiración libre | 10 | 10% (n = 1) | 10 | 76,5% (n = 62) |
| FTDA-vol > 1.8 ml en apnea | 10 | 10% (n = 1) | 10 | 70% (n = 57) |

En la columna de la izquierda se observa el porcentaje de CS considerados como PR positivo, y a la derecha se observa, para cada criterio de definición de PR, el número de pacientes con PR.

[†] Criterios clásicos: cualquier presencia de flujo anterógrado telediastólico en la ecocardiografía transtorácica mantenida durante la inspiración y la expiración.

[‡] Los valores de corte corresponden a 2 desviaciones estándar por encima del valor medio calculado en una población de 43 CS.

[§] Los valores de corte corresponden a 2 desviaciones estándar por encima del valor medio calculado en una población de 10 CS.

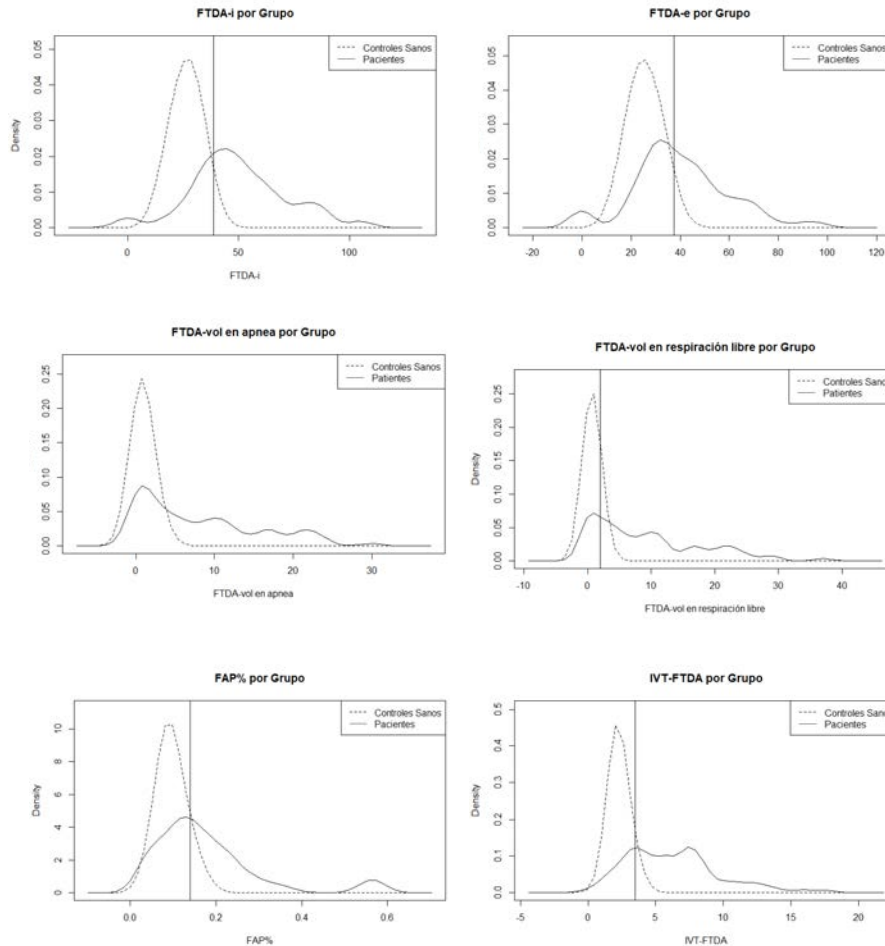
* Se excluyeron del cálculo los pacientes con EP.

FTDA-i: velocidad de onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; FTDA-e: velocidad de onda A durante la expiración en la arteria pulmonar; ITV-FTDA: ITV de la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; FAP%: porcentaje del flujo anterógrado pulmonar dependiente de la contracción auricular: $ITV-FTDA/(ITV-FTDA+FSA)$; FTDA-vol: volumen de flujo directo final-diastólico obtenido de la resonancia magnética.

RESULTADOS

La Figura 10 muestra la morfología y superposición de las distribuciones en los pacientes y los CS, para cada uno de los parámetros estudiados mediante ecocardiografía y RM.

Figura 10. Distribución de los valores de FTDA, los pacientes con línea continua y los CS mediante línea discontinua



FTDA-i: velocidad de onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; FTDA-e: velocidad de la onda de pico A durante la espiración en la arteria pulmonar; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo de flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; FTDA-vol: flujo telediastólico anterógrado cuantificado mediante resonancia magnética; FAP%: porcentaje del flujo anterógrado pulmonar dependiente de la contracción auricular.

5.12.- Estudio de la concordancia de PR entre RM y ecocardiografía

Con el fin de estudiar la concordancia entre RM y ETT para clasificar a los pacientes considerados como portadores de PR positivo se analizó el coeficiente kappa entre varias mediciones. La estimación se realizó para los parámetros IVT-FTDA, FTDA-i y FTDA-e como variables continuas, y del FTDA-vol tanto en respiración libre como en apnea. Los diferentes cálculos de coeficientes kappa que comparan ecocardiografía y RM se muestran en la Tabla 19.

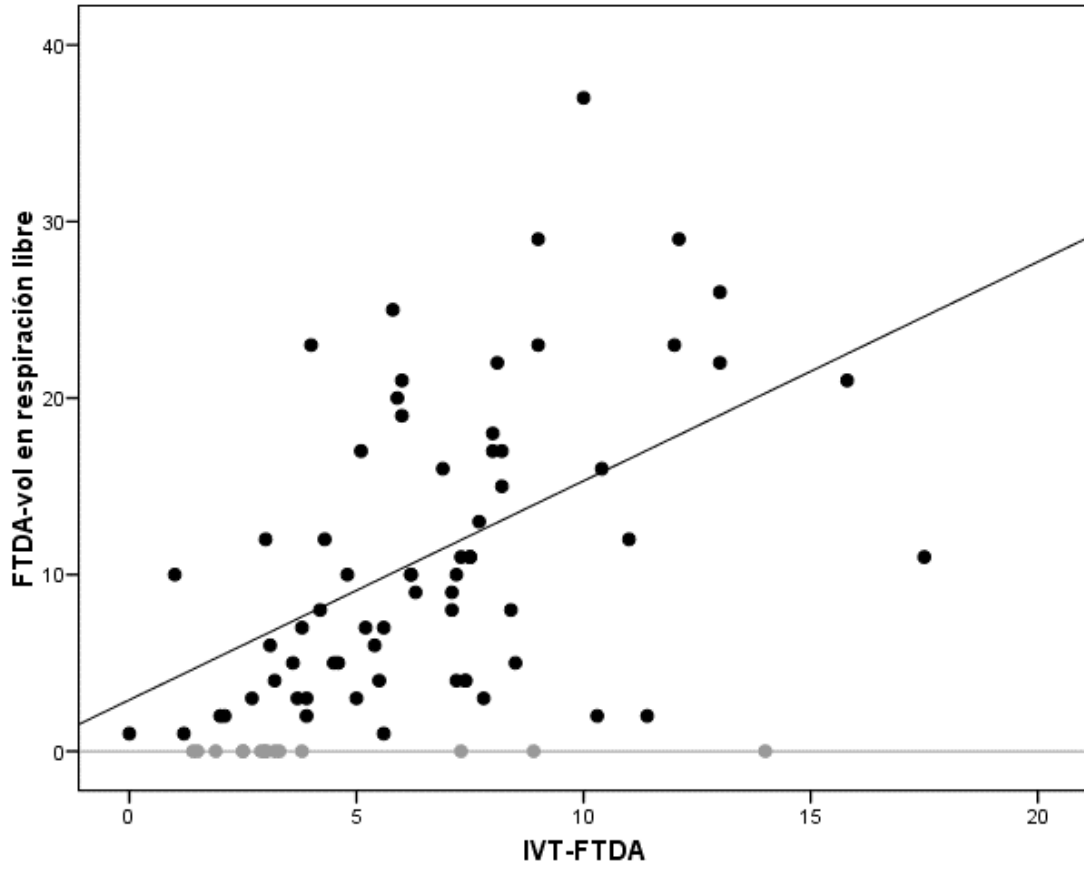
Tabla 19. Coeficiente de concordancia Kappa calculado entre los parámetros ecocardiográficos y la RM

| | Índice Kappa | IC (95%) | Valor P |
|---|--------------|-------------|---------|
| FTDA-i | | | |
| FTDA-vol > 2 ml durante respiración libre | 0,6 | (0,4-0,8) | <0,001 |
| FTDA -vol > 1.8 ml en apnea | 0,71 | (0,53-0,89) | <0,001 |
| FTDA-e | | | |
| FTDA-vol > 2 ml durante respiración libre | 0,39 | 0,20-0,58 | <0,001 |
| FTDA-vol > 1.8 ml en apnea | 0,48 | 0,33-0,66 | <0,001 |
| IVT-FTDA | | | |
| FTDA-vol > 2 ml durante respiración libre | 0,57 | (0,36-0,78) | <0,001 |
| FTDA-vol > 1.8 ml en apnea | 0,69 | (0,51-0,88) | <0,001 |

FTDA-i: velocidad de onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; FTDA-e: velocidad de la onda de pico A durante la espiración en la arteria pulmonar; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo de flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; FTDA-vol: volumen de flujo final diastólico obtenido de la resonancia magnética.

Se observó una moderada concordancia si se utilizó la FTDA-e y una buena concordancia con el uso de la FTDA-i o el IVT-FTDA de la onda A. Cuando se comparó IVT-FTDA con FTDA-vol como valores continuos, el coeficiente de correlación fue de 0,515 ($p < 0,001$). El diagrama de de puntos se muestra en la Figura 11.

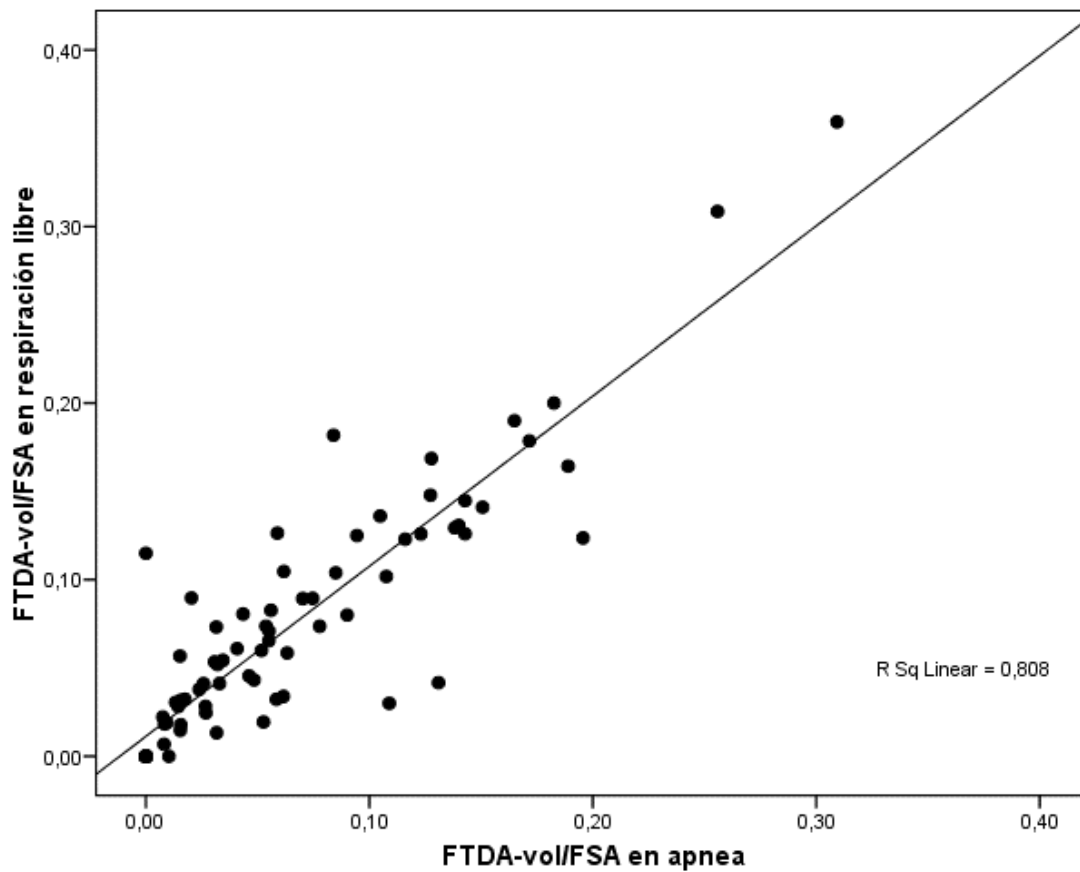
Figura 11. Correlación entre el FTDA-vol obtenido en RM durante la respiración libre y el IVT-FTDA obtenido mediante ETT



FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo de flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar principal

La correlación entre los resultados del FTDA-vol durante apnea y durante la respiración libre fue alta ($r = 0.801$) (Figura 12).

Figura 12 Correlación entre la razón entre el el FTDA-vol/FSA-RM obtenido durante la respiración libre y la razón entre el FTDA-vol/FSA-RM obtenido mediante la técnica de apnea



*FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado;
FSA-RM: flujo sistólico pulmonar cuantificado mediante resonancia magnética.*

5.13.- Resultados del análisis del grado de dilatación y función AD: comparativa entre pacientes y CS

5.13.1.- Descripción de los resultados de la dilatación auricular derecha y de la función auricular derecha

A continuación, se detallan los resultados respecto a la cuantificación de la aurícula derecha tanto por ETT como mediante RM, tanto de los pacientes, como de los CS.

La Tabla 20 muestra los resultados de las dimensiones de la AD, tanto por ecografía, como por RM, de la población de pacientes y de CS.

Tabla 20. Diferencias entre el grupo de pacientes y el grupo de CS en los valores medios de las dimensiones de la AD obtenidos mediante ETT y RM. También se muestra el SGAD obtenida utilizando ETT

| | Pacientes | | Controles sanos | | Valor P |
|----------------------|-----------|----------------|-----------------|---------------|---------|
| | N válido | Media (+/-DE) | N válido | Media (+/-DE) | |
| AAD cm2 | 81 | 22,7 (+/-6,8) | 43 | 14,2 (+/-2,4) | <0,0001 |
| AADi cm2/m2 | 81 | 13 (+/-3,5) | 43 | 8,1 (+/-1,5) | <0,0001 |
| RMAAD cm2 | 81 | 25,5 (+/-4,24) | 10 | 14,2 (+/-2,4) | <0,0001 |
| RMAADi cm2/m2 | 81 | 14,7 (+/-1,57) | 10 | 8,3 (+/-1,6) | <0,0001 |
| SGAD | 80 | 19,9 (+/-8) | 36 | 33 (+/-9) | <0,001 |

AAD: área de aurícula derecha calculada en plano cuatro cámaras; AADi área de aurícula derecha calculada en plano cuatro cámaras indexada por superficie corporal; RMAAD área de aurícula derecha calculada mediante RM; RMAADi área de aurícula derecha calculada mediante RM, indexada por superficie corporal; SGAD: strain global de aurícula derecha; DE: desviación estándar.

El SGAD resultó ser significativamente menor en los pacientes en comparación con los CS ($p < 0,001$).

Tabla 21. Comparación de los valores medios obtenidos en las mediciones de strain global y strain rate sistólico, diastólico precoz y diastólico tardío de la AD mediante ETT en pacientes y en CS

| | Pacientes | | Controles sanos | | Valor p |
|--------------|-----------|---------------|-----------------|---------------|---------|
| | N válidos | media (+/-DE) | N válidos | media (+/-DE) | |
| SGAD | 80 | 19,9 (+/-8,4) | 36 | 33,1 (+/-9,2) | <0,001 |
| SRADa | 80 | -1,2 (+/-0,5) | 36 | -1,8 (+/-0,6) | <0,001 |
| SRADe | 80 | -0,9 (+/-0,4) | 36 | -1,6 (+/-0,5) | <0,001 |
| SRADs | 80 | 1 (+/-0,5) | 36 | 1,9 (+/-0,5) | <0,001 |

SGAD: strain global de aurícula derecha; SRADs: pico de strain rate sistólico de la AD; SRADe: pico de strain rate diastólico precoz de la AD; SRADa: pico de strain rate diastólico tardío de la AD; DE: desviación estándar.

5.14.- Análisis de los determinantes del grado de dilatación AD y de la función AD cuantificada mediante strain. Análisis bivariado

Dado que el AADi y el RMAADi son variables continuas, se dividió a la población atendiendo a los terciles de ambos valores, con el objetivo de analizar el grado de asociación de diferentes variables con diferentes grados de dilatación de la AD.

El tipo de cardiopatía (TdF, EP o estenosis supra valvular pulmonar) no se asoció de forma significativa ni a la cuantificación del AADi, ni a la cuantificación del RMAADi ni del SGAD. En el análisis bivariado del AADi (Tabla 22), la presencia de PTA y todas las medidas cuantitativas de FTDA (calculado por ETT o RM), es decir IVT-FTDA y FTDA-vol, además del grado de regurgitación tricuspídea (IT) igual a 3, se asociaron con el AADi de forma estadísticamente significativa. En el análisis bivariado del RMAADi los siguientes parámetros se asociaron de forma estadísticamente significativa: la presencia de PTA, la FEVD, el VTSVDi, el IVT-FTDA, el FTDA-vol y el grado de IT igual a grado 3. Los resultados del análisis se muestran en la Tabla 23.

Con respecto al SGAD, en el análisis bivariado los siguientes parámetros resultaron significativamente asociados: VTDVDi, IVT-FTDA, la presencia de PTA y la IT igual a grado 3. Los resultados correspondientes al SGAD se muestran en la Tabla 24.

RESULTADOS

Tabla 22. Asociación entre diferentes parámetros clínicos, ecocardiográficos y mediante RM y terciles del AADi medida mediante ecocardiografía

| | Terciles de AADi | | | Valor P |
|---|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| | <10,4 cm2/m2 | 10,4-14,6 cm2/m2 | >14,6 cm2/m2 | |
| Parámetros Clínicos | | | | |
| Edad años (media +/- DE) | 36,1 (+/-6,7) | 35,8 (+/-5) | 40,1 (+/-10) | 0,255 |
| Varones % | 47,4% | 47,5% | 61,9% | 0,349 |
| Edad cirugía reparadora años (media +/- DE) | 3,3 (+/- 2) | 4 (+/-3,9) | 5,7(+/-4,6) | 0,202 |
| QRS ms (media +/- DE) | 155 (+/-30) | 142, 5 (+/-38) | 150.5 (+/-45) | 0,454 |
| Núm. de intervenciones (media +/- DE) | 1,28 (+/-0,6) | 1,53 (+/- 0,7) | 1,61 (+/-0,7) | 0,229 |
| Parche transanular n (%) | 3 (18,8%) | 21 (60%) | 7 (50%) | 0,023 |
| Parámetros de RM | | | | |
| FEVD % (media +/- DE) | 52,8 (+/-7,5) | 49,8 (+/-7,3) | 48,3 (+/-8,7) | 0,15 |
| FEVI % (media +/- DE) | 57,7 (+/-5,4) | 58,7 (+/-5,2) | 56,9 (+/-7,4) | 0,392 |
| VTDVDi ml/m2 (media +/- DE) | 126,9 (+/-39,6) | 142,3 (+/-36,7) | 148,2 (+/-46,8) | 0,304 |
| VTSVDi ml/m2 (media +/- DE) | 60,5 (+/-24) | 71,7 (+/-24) | 78,7 (+/-31,5) | 0,092 |
| FR % (media +/- DE) | 36,2 (+/-21,1) | 37,4 (+/-17,3) | 40,3 (+/-16,4) | 0,854 |
| FTDA-vol ml (media +/- DE) | 5,9 (+/-6,9) | 8 (+/-7,7) | 15 (+/-9,5) | 0,002 |
| Parámetros de ETT | | | | |
| IT n (%) | | | | <0,0001 |
| Grado 0 | 0(0%) | 3(7,7%) | 0(0%) | |
| Grado 1 | 16(80%) | 21(53,8%) | 6(28,6%) | |
| Grado 2 | 4(20%) | 9(23,1%) | 7(33,3%) | |
| Grado 3 | 0(0%) | 6(15,4%) | 8(38,1%) | |
| IVT-FTDA cm (media +/- DE) | 4,1 (+/-2,2) | 5,7 (+/-2,7) | 9,4 (+/-3,9) | <0,0001 |

DE: desviación estándar; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FR: fracción regurgitante; VTDVDi: volumen diastólico final del ventrículo derecho indexado; VTSVDi: volumen sistólico final del ventrículo derecho indexado; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo del flujo telediastólico anterógrado FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado; IT: insuficiencia tricuspídea.

Tabla 23. Asociación entre diferentes parámetros clínicos, ecocardiográficos y mediante RM y terciles de RMAADi

| | Terciles de RMAADi | | | Valor P |
|---|---------------------------------------|---|---------------------------------------|------------------|
| | <10,4 cm ² /m ² | 10,4-14,9 cm ² /m ² | >14,9 cm ² /m ² | |
| Parámetros Clínicos | | | | |
| Edad años (media +/- DE) | 36,4 (+/-6,8) | 35,8 (+/-5) | 40,5 (+/-10) | 0,250 |
| Varones % | 57,9% | 50% | 35% | 0,154 |
| Edad cirugía reparadora años (media +/- DE) | 3,7 (+/-2) | 4,1 (+/-3,9) | 5,3 (+/-4,7) | 0,623 |
| Núm. de intervenciones (media +/- DE) | 1,28 (+/-0,6) | 1,53 (+/-0,7) | 1,61 (+/-0,7) | 0,229 |
| Parche transanular n (%) | 3 (18,8%) | 21 (60%) | 7 (50%) | 0,023 |
| QRS ms (media +/- DE) | 148 (+/-32) | 145,5 (+/-38) | 150 (+/-46) | 0,780 |
| Parámetros ETT | | | | |
| IT n (%) | | | | <0,001 |
| Grado 0 | 1 (5%) | 2 (5,1%) | 0 (0%) | |
| Grado 1 | 16 (80%) | 21 (5,8%) | 6 (30%) | |
| Grado 2 | 3 (15%) | 10 (25,6%) | 6 (30%) | |
| Grado 3 | 0 (0%) | 6 (15,4%) | 8 (40%) | |
| IVT-FTDA cm (media +/- DE) | 3,9 (+/-2,2) | 5,8 (+/-2,7) | 9,5 (+/-3,9) | <0,001 |
| Parámetros de RM | | | | |
| FEVD % (media +/- DE) | 54,1 (+/-7,2) | 49,2 (+/-7,1) | 48,6 (+/-8,8) | 0,024 |
| FEVI % (media +/- DE) | 59,1 (+/-5,3) | 58,4 (+/-5,4) | 56,1 (+/-7,1) | 0,135 |
| VTDVDi ml/m ² (media +/- DE) | 124,5 (+/-39) | 141,8 (+/-36,9) | 149,5 (+/-46,1) | 0,162 |
| VTSVDi ml/m ² (media +/- DE) | 58,2 (+/-24) | 71,8 (+/-23) | 79,2 (+/-31,8) | 0,031 |
| FTDA-vol ml (media +/- DE) | 5,5 (+/-6,9) | 8,5 (+/-7,8) | 15 (+/-9,7) | 0,002 |
| FR % (media +/- DE) | 36,2 (+/-21,1) | 37,4 (+/-17,3) | 40,3 (+/-16,4) | 0,854 |

DE: desviación estándar; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FR: fracción regurgitante; VTDVDi: volumen diastólico final del ventrículo derecho indexado; VTSVDi: volumen sistólico final del ventrículo derecho indexado; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo del flujo telediastólico anterógrado; FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado; IT: insuficiencia tricuspídea

RESULTADOS

Tabla 24. Asociación entre diferentes parámetros clínicos, ecocardiográficos y mediante RM y la función auricular derecha medida mediante el SGAD

| | Terciles de SGAD | | | Valor P |
|---|------------------|----------------|----------------|--------------|
| | <13 | 13,28-26 | >26 | |
| Parámetros clínicos | | | | |
| Edad años (media +/- DE) | 38,1 (+/-10) | 37,5 (+/-6) | 34,9 (+/-6) | 0,348 |
| Varones (%) | 30% | 52,5% | 55% | 0,116 |
| Edad cirugía reparadora años (media +/- DE) | 4 (+/-4,6) | 4,4 (+/-3,8) | 4,4 (+/-2,8) | 0,458 |
| QRS ms (media+/-DE) | 139 (+/-46) | 150 (+/-36,7) | 150 (+/-32) | 0,897 |
| Núm. de intervenciones (media+/-DE) | 1,28 (+/-0,6) | 1,53 (+/- 0,7) | 1,61 (+/- 0,7) | 0,229 |
| Parche transanular n (%) | 3 (18,8%) | 21 (60%) | 7 (50%) | 0,023 |
| Parámetros de RM | | | | |
| FEVD % (media +/- DE) | 48 (+/-9,6) | 49,5 (+/-6) | 52,3 (+/-7,8) | 0,186 |
| FEVI % (media +/- DE) | 56,7 (+/-7,3) | 57,8 (+/-5,3) | 59,6 (+/-5,1) | 0,114 |
| VTDVDi ml/m2 (media +/- DE) | 131,5 (+/- 45) | 152,5 (+/-36) | 123 (+/-36) | 0,028 |
| VTSVDi ml/m2 (media +/- DE) | 70,1 (+/-33) | 77,1 (+/-23) | 61,4 (+/-24) | 0,075 |
| FR % (media +/- DE) | 36,2 (+/-21,1) | 37,4 (+/-17,3) | 40,3 (+/-16,4) | 0,854 |
| FTDA-vol ml (media +/- DE) | 13,1 (+/-11) | 8,8 (+/-7,6) | 6,4 (+/-7,5) | 0,1 |
| Parámetros ETT | | | | |
| IT n (%) | | | | |
| Grado 0 | 1 (5%) | 2 (5.1%) | 1 (4.8%) | 0,105 |
| Grado 1 | 9 (45%) | 23 (59%) | 11 (52%) | |
| Grado 2 | 5 (25%) | 7 (18%) | 8 (38%) | |
| Grado 3 | 6 (30%) | 7 (18%) | 1 (4,8%) | |
| IVT-FTDA cm (media +/- DE) | 8,46 (+/- 4,7) | 5,7 (+/-2,8) | 5,4 (+/-2,5) | 0,026 |

FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VTDVDi: volumen diastólico final del ventrículo derecho indexado; VTSVDi: volumen sistólico final del ventrículo derecho indexado; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo del flujo telediastólico anterógrado; FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado; IT: insuficiencia tricuspídea;

5.15.- Análisis de los determinantes del grado de dilatación auricular derecha y de la función AD cuantificada mediante strain. Análisis multivariable

Seguidamente se presentan en subapartados los resultados de los modelos multivariados (Tablas 25-30). En resumen, en los modelos multivariados, únicamente las variables IVT-FTDA, FTDA-vol, grado de IT igual a 3 y el PTA se asociaron de forma estadísticamente significativa con el AADi. Los valores de IVT-FTDA y los de FTDA-vol se encuentran altamente correlacionadas, por lo que sólo una de las dos variables fue incluida en el modelo.

Del mismo modo, cuando se utilizó RMAADi como variable resultado, los siguientes parámetros resultaron significativos en el modelo multivariable: la presencia de PTA, la IVT-FTDA, el FTDA-vol, IT grado 3 y la FEVD. El incremento de un cm del valor de la IVT-FTDA, se asoció con un aumento de 0,6 cm/m² de RMAADi. El incremento de un ml de FTDA-vol, medido durante la respiración libre, se asoció con un incremento de 0,2 cm²/m² de RMAADi.

En cuanto al análisis del SGAD, tanto el IVT-FTDA, la FEVD, la IT grado 3 y la presencia de PTA se asociaron con la deformación o SGAD.

5.15.1.- Modelos multivariados para la predicción del área auricular derecha cuantificada mediante ecocardiografía

El modelo de predicción de AADi se estimó a partir de variables que resultaron significativas en la evaluación univariante. Dado que el FTDA-vol y el IVT-FTDA se encuentran altamente correlacionadas, no se pueden valorar conjuntamente en el mismo modelo.

Tabla 25. Modelo multivariable para AADi utilizando el valor del FTDA obtenido mediante RM (FTDA-vol)

| Modelo de predicción de AADi | | | |
|------------------------------|------------------|-------------|---------|
| | Diferencia media | IC (95%) | Valor P |
| FTDA-vol | 0,186 | 0,1-0,28 | <0,001 |
| IT = 3 | 4,043 | 2,26-5,83 | 0,000 |
| PTA | 1,377 | - 0,02-2,77 | 0,052 |
| Ajuste (r2) | 0,661 | | |

AADi: área aurícula derecha indexada por superficie corporal; FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado; IT: insuficiencia tricuspídea; PTA: parche transanular.

Tabla 26. Modelo multivariable para AADi utilizando el valor del FTDA obtenido mediante ETT (IVT-FTDA)

| Modelo multivariante para AADi | | | |
|--------------------------------|------------------|-----------|---------|
| | Diferencia media | IC (95%) | Valor P |
| IVT-FTDA | 0,554 | 0,37-0,74 | <0,001 |
| IT=3 | 4,106 | 2,51-5,71 | 0,000 |
| PTA | 1,701 | 0,45-2,95 | 0,009 |
| Ajuste (r2) | 0,740 | | |

AADi: área aurícula derecha indexada por superficie corporal; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo de flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; IT: insuficiencia tricuspídea; PTA: parche transanular.

5.15.2.- Modelo multivariable para la predicción del RMAADi

Las Tablas 27 y 28 corresponden al modelo multivariable del RMAADi. El modelo de predicción de RMAADi se estimó a partir de variables que resultaron significativas en la evaluación univariante. Dado que el FTDA-vol y el IVT-FTDA se encuentran altamente correlacionadas, no se incluyeron conjuntamente en el mismo modelo.

Tabla 27. Modelo multivariante para RMAADi utilizando el valor del FTDA-vol

| Modelo multivariante para RMAADi | | | |
|----------------------------------|------------------|------------|---------|
| | Diferencia media | IC (95%) | Valor P |
| FTDA-vol | 0,215 | 0,15-0,28 | <0,001 |
| IT = 3 | 3,803 | 2,34-5,26 | 0,000 |
| FEVD | - 0,132 | - 0,2-0,06 | 0,000 |
| Ajuste (r2) | 0,719 | | |

RMAADi: área aurícula derecha obtenida mediante RM indexada por superficie corporal; FTDAvol: volumen cuantificado mediante RM de flujo telediastólico anterógrado; IT: insuficiencia tricuspídea; FEVD: fracción de eyección de VD.

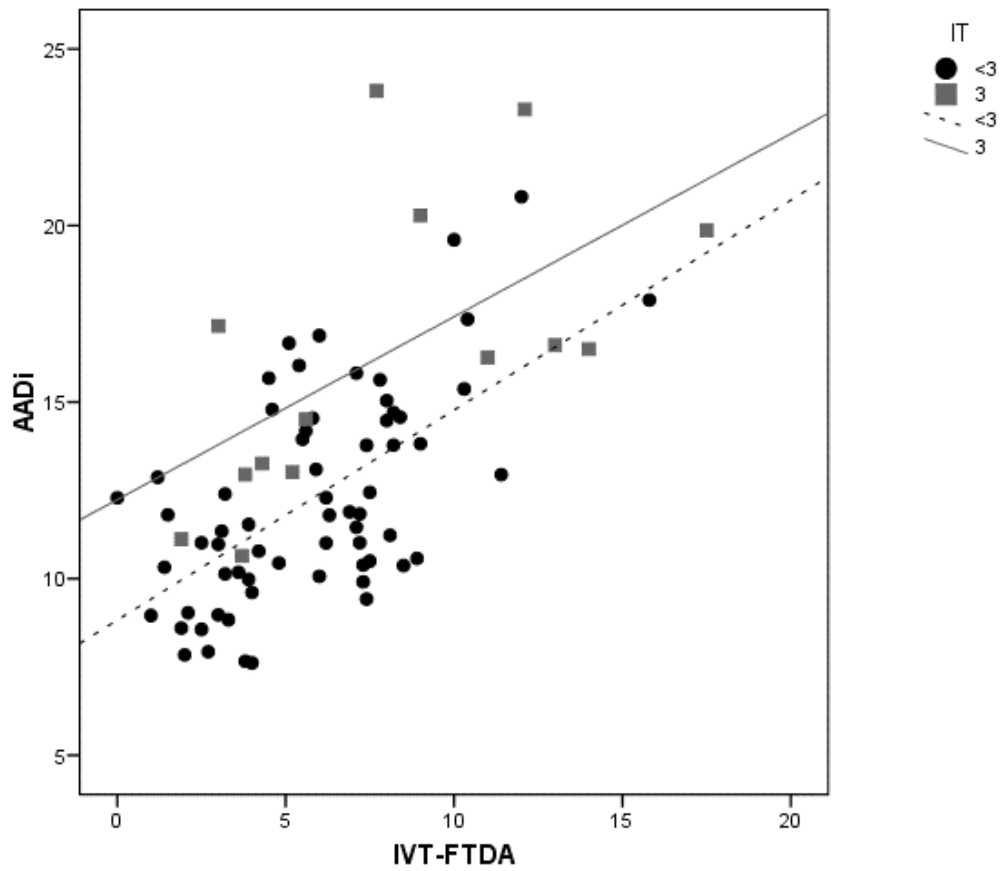
Tabla 28. Modelo multivariable para RMAADi utilizando el valor de la IVT-FTDA

| Modelo multivariante para RMAADi | | | |
|----------------------------------|------------------|-----------|---------|
| | Diferencia media | IC (95%) | Valor P |
| IVT-FTDA | 0,549 | 0,37-0,73 | 0,000 |
| IT = 3 | 4,072 | 2,49-5,66 | 0,000 |
| PTA | 1,637 | 0,41-2,87 | 0,010 |
| Ajuste (r2) | 0,738 | | |

RMAADi: área aurícula derecha obtenida mediante RM indexada por superficie corporal; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo de flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; IT: insuficiencia tricuspídea; PTA: parche transanular.

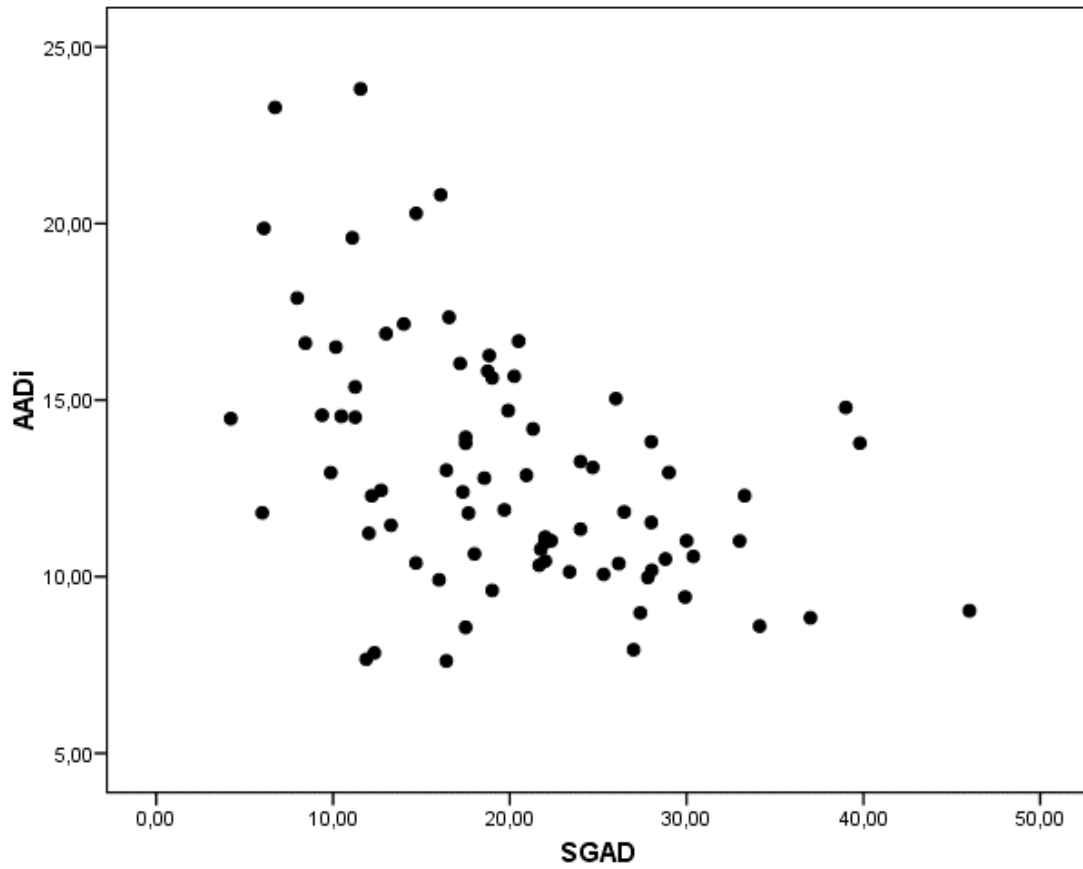
Como análisis adicional, se presenta en forma de gráfica de diagrama de puntos la correlación entre IVT-FTDA e AADi, en relación al grado de regurgitación tricuspídea (Figura 13).

Figura 13. Correlación entre IVT-FTDA y AADi



AADi: área aurícula derecha indexada por superficie corporal; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo de flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar principal; IT: insuficiencia tricuspídea:

Por otro lado, se observó una correlación inversa entre el SGAD y la dilatación auricular derecha tal y como se muestra en la Figura 14.

Figura 14. Correlación inversa entre el AADi y SGAD $\rho = -0.429$ ($p = 0.001$)

SGAD: strain global de aurícula derecha; AADi: área auricular derecha indexada por superficie corporal.

5.15.3.- Modelo multivariable para la predicción del SGAD cuantificada mediante ecocardiografía

El modelo de predicción de SGAD se estimó a partir de variables que resultaron significativas en la evaluación univariante. Dado que el FTDA-vol y el IVT-FTDA se encuentran altamente correlacionadas, no se valoran conjuntamente en el mismo modelo.

Tabla 29.-Modelo multivariable para SGAD utilizando el valor del FTDA-vol

| Modelo multivariante para SGAD | | | |
|--------------------------------|------------------|--------------|---------|
| | Diferencia media | IC (95%) | Valor P |
| FTDA-vol | - 0,306 | - 0,57-0,04 | 0,024 |
| IT = 3 | - 5,971 | - 11,26-0,68 | 0,028 |
| FEVD | 0,442 | - 0,14-0,74 | 0,004 |
| PTA | 4,513 | - 0,14-8,88 | 0,043 |
| Ajuste (r2) | 0,504 | | |

SGAD: strain global de AD; FTDA-vol: volumen cuantificado mediante resonancia magnética de flujo telediastólico anterógrado; IT: insuficiencia tricuspídea; FEVD: fracción de eyección de VD; PTA: parche transanular.

Tabla 30.-Modelo multivariable para SGAD utilizando el valor del IVT-FTDA

| Modelo multivariante para SGAD | | | |
|--------------------------------|------------------|-------------|---------|
| | Diferencia media | IC (95%) | Valor P |
| IVT-FTDA | - 0,793 | - 1,42-0,17 | 0,013 |
| IT = 3 | - 4,583 | - 9,9-0,74 | 0,090 |
| PTA | 2,009 | - 2,11-6,13 | 0,333 |
| Ajuste (r2) | 0,432 | | |

SGAD: strain global de aurícula derecha; IVT-FTDA: integral velocidad/tiempo de flujo telediastólico anterógrado la onda A durante la inspiración en la arteria pulmonar; IT: insuficiencia tricuspídea; PTA: parche transanular.

5.16.- Resultados del análisis de la concordancia inter e intraobservador

La concordancia entre observadores de los parámetros ecocardiográficos fue buena. La ICC para la variabilidad intraobservador del ETT fue de 0,97 (intervalo de confianza del 95% 0,96-0,99; $p < 0,001$). La ICC para los parámetros de evaluación de la concordancia intraobservador de SGAD fue 0,95 (intervalo de confianza del 95% 0,90-0,97; $p < 0,001$), y la ICC para evaluar la variabilidad intraobservador de SGAD fue 0,85 (intervalo de confianza del 95% 0,70-0,93; $p < 0,001$).

6 DISCUSIÓN

6.1.- Resumen de los hallazgos

Este es el primer estudio en el que se ha evaluado la presencia de FTDA en la AP de la población adulta sana y se ha comparado con la presencia de FTDA en pacientes con CC intervenidos con estenosis previa de TSVD. Nuestros resultados indican que la presencia de FTDA a lo largo del ciclo respiratorio podría considerarse un hallazgo fisiológico, ya que la presencia de dicho flujo de baja velocidad y entidad, con mínima variación respiratoria, fue una constante en todas las personas sanas estudiadas. Nuestro estudio mostró que casi todos los voluntarios sanos tenían un flujo anterógrado casi constante durante la sístole auricular en el tronco de la AP y, lo que es más interesante, sin práctica variación significativa en la magnitud del FTDA entre la inspiración y la espiración. A partir de la función de distribución de los diferentes parámetros obtenidos mediante ETT y mediante RM en la población sana, se obtuvieron unos valores de corte para diferenciar la presencia fisiológica de FTDA en la AP de la presencia de FTDA en pacientes con CC reparada. De esa manera, se propone una nueva definición de la llamada fisiología o PR del VD a partir de la cuantificación del FTDA en el tronco de la AP para diferenciar el fenómeno fisiológico del asociado a patología. Esta nueva definición se diferencia de la definición clásica de “todo o nada”, que implica persistencia en todo el ciclo respiratorio y permite distinguir entre el fenómeno observado en CS y el observado en pacientes intervenidos de CC con estenosis del TSVD.

Nuestros resultados han mostrado una mayor variación de FTDA a lo largo del ciclo respiratorio en pacientes con lesiones obstructivas del TSVD reparadas. Ello podría explicarse porque el aumento del retorno venoso que sigue a la inspiración puede acomodarse mejor en un VD sano que un ventrículo con menor complianza que fue sometido a una mayor postcarga durante el periodo anterior a la cirugía reparadora y, la mayor parte de las veces, sometido igualmente a una mayor postcarga generada por las lesiones residuales tras la cirugía.

Este también es el primer estudio que demuestra una asociación entre la evaluación cuantitativa del FTDA y el tamaño y función de la AD en los pacientes

con cardiopatías que incluyen la reparación quirúrgica del TSVD. Esta asociación, que es independiente del grado de dilatación de VD, abre la puerta a futuras investigaciones sobre la evaluación de la funcionalidad de la cámara auricular derecha y su relación con la función diastólica del VD.

Nuestros resultados indican que la dilatación y disfunción auricular derecha es altamente prevalente, no solo en población con TdF, sino también en otras patologías con estenosis del TSVD intervenidas quirúrgicamente durante la infancia. Dicha información confirma lo que otras series de pacientes ya habían reportado (22, 34). A diferencia de trabajos previos, en nuestro estudio se analiza de forma exhaustiva qué factores se asocian con dicha dilatación y disfunción y posibles mecanismos implicados. Los resultados muestran que un 70% de la variabilidad de la dilatación de AD se explica por la presencia de FTDA, por el grado de IT y por la utilización del PTA durante la cirugía reparadora. La función auricular estimada mediante SGAD también varía en función del FTDA aunque en menor grado que los otros factores.

6.2.- Análisis del grupo control

Si bien en la literatura se pueden encontrar los valores de referencia estandarizados y normalizados por superficie corporal de prácticamente todas las estructuras cardíacas, tanto los valorados por ETT en modo M o 2D como los valorados por Doppler, (24, 25) este no es el caso de los valores del Doppler pulsado en el tronco de la AP en adultos sanos. Hemos encontrado escasas referencias en la literatura de este parámetro, por lo que la comparación de nuestros resultados con los de otras series es limitada y básicamente está centrada en dos trabajos.

Tal y como se ha mencionado en la introducción, en la década de los 70, con el advenimiento del Modo M, se describió un fenómeno fisiológico por el que la válvula pulmonar presentaba una apertura precoz coincidiendo con la contracción auricular. Ello se debía a la presencia de un gradiente positivo entre la presión telediastólica del VD y la AP (39). En estos estudios se describió que la apertura

precoz de la válvula pulmonar se produce de forma fisiológica en cualquier momento del ciclo respiratorio. Aunque se observaron casos de apertura precoz de gran entidad en situaciones en las que existe una elevación franca de PTDVD, la presencia de la apertura de la valva pulmonar coincidente con la contracción auricular se observó en todos los CS. Tras la generalización del Doppler, se abandonó el uso del análisis de las válvulas mediante modo M.

En cuanto al análisis de los valores descritos mediante Doppler pulsado en CS, destaca el trabajo de Gibbs. En dicho trabajo se analizaron 50 sujetos sanos incluyendo una amplia franja de edad (41), documentándose la presencia de una onda en el tronco de la AP coincidente con la contracción auricular con una velocidad media de 15 cm/s y un rango entre 10 y 25 cm/s. La velocidad observada en los CS del trabajo de Gibbs es, por tanto, menor que la observada en nuestros CS, que resultó ser de 26 cm/s (DE +/- 6).

Una vez descrito el fenómeno del PR por Kisanuki (36) y su implicación pronóstica a corto y largo plazo en los estudios de Redington (37, 43-49), los datos de definición de PR en pacientes intervenidos de CC se realizaron en su mayoría sin incluir un análisis de CS. El único trabajo que se ha encontrado publicado posteriormente al de Gibbs, fue el estudio de Eroglu (42), en el que se analizó el FTDA en 60 niños sanos con edad media de 8,5 años. Los autores demostraron la presencia en CS de una onda telediastólica coincidente con la contracción auricular con un valor medio de 23 cm/s (rango de 16 a 29 cm/s). Realizaron un subanálisis entre dos grupos de edad, de 3 a 9 años y entre 9 y 18 años, sin observar diferencias entre ambos. Así, los valores mostrados en este estudio fueron bastante similares a los que observamos en nuestra serie de CS con edad mayor que los del estudio de Eroglu. La IVT de la onda A, sin especificarse el momento del ciclo respiratorio, mostró en el trabajo de Eroglu un valor medio de 2,1 (+/- 0,7 cm) (rango entre 1 a 3,6 cm), también superponible a nuestra media de 2,3 (+/- 0,6). En dicho estudio no se analizó la distribución de los valores en la población sana, y dado que el valor máximo encontrado en sanos fue de 0,29, se estableció como patológico el valor de 30 cm/s. En nuestro estudio se hizo un análisis de la función de distribución de los valores en la

DISCUSIÓN

población sana y en pacientes, lo que permitió documentar un patrón de distribución normal en los CS, en contraste con la observada entre los pacientes (Figura 10).

En cuanto a la escasa variación respiratoria observada en nuestros CS, cabe destacar que en estudio de Eroglu (42) solamente se analizó la variabilidad respiratoria en 10 de los 60 CS y en ellos se observó mayor variabilidad respiratoria que entre nuestros CS, obteniéndose un valor de la razón I/E de 1,3 vs 1,05. Contrariamente, en el estudio de Gibbs (41) no se menciona en ningún momento el efecto de la respiración en dicha velocidad. En las figuras publicadas en dicho estudio, en las que se observan varios ciclos cardíacos (y presumiblemente respiratorios), no se observan variaciones significativas en el valor de la velocidad de la onda A, y en los métodos no consta si se realizó en alguna fase determinada del ciclo respiratorio. En este estudio se discute si la detección del flujo diastólico anterógrado mediante Doppler pulsado podría tratarse de una verdadera apertura de la válvula o bien un efecto pistón sin apertura real. Los autores consideran que esto último parece poco plausible, dada la improbabilidad de que sin apertura valvular se detecte tal velocidad de flujo.

Aunque con diferencias en el valor de la velocidad de la onda A, lo cierto es que tanto en los dos estudios previos realizados en CS como en el nuestro se confirma que el fenómeno de FTDA se observa en la población sana, mostrando nuestra serie que los valores siguen una curva con un patrón normal que permite establecer puntos de corte respecto a la población de pacientes con CC.

Respecto a la detección de FTDA mediante RM, es decir la detección de FTDA-vol, existen datos publicados en CS, pero únicamente en niños. En el estudio de Munkhammar et al (56) se definió el FTDA-vol como patológico si el valor del mismo era superior al 2,5% del flujo anterógrado pulmonar total, es decir si el FAP%-vol superaba el 2,5%. Se obtuvo el valor de corte del FTDA-vol a partir de la media del FTDA-vol sumada a dos DE del valor en CS. Este valor de corte sería muy similar al nuestro, en el que a partir de la media y la DE obtenida en los CS durante la respiración libre, específicamente 0,7 (DE +/- 0,6), el punto de corte

del FTDA-vol se encuentra en 2,3 ml, y utilizando el valor medio del FSA-RM durante apnea, el punto de corte del FAP%-vol se correspondería con el 2,7%, muy similar al estudio de Munkhammar. Si se utiliza el valor de FTDA-vol en apnea y el valor de FSA-RM en apnea, el punto de corte se encontraría en 2,5%, coincidente con el estudio mencionado (56).

Nuestros datos en adultos sanos, confirman que de forma fisiológica se produce, tanto en inspiración como en espiración, un paso de flujo anterógrado desde el VD a la AP coincidiendo con la contracción auricular. Este hallazgo podría explicar, al menos parcialmente, la pequeña y habitual diferencia de presión en telediástole entre el VD y la AP. Aunque con un menor número de CS, los datos obtenidos mediante RM muestran el mismo fenómeno. El análisis de la distribución permite señalar que dicho fenómeno sigue una distribución normal entre los pacientes entre la 4ª y 5ª década de la vida. Esta distribución normal permite fijar puntos de corte que distingan el fenómeno observado en CS de lo obtenido en pacientes.

6.3.-. Variables demográficas de los pacientes a estudio: comparativa con otras series

A modo de resumen, nuestra serie representa pacientes en su mayoría entre la tercera y la quinta década de la vida; la distribución según patologías se reparte en un 64% de pacientes con TdF y un 32% de pacientes con EP como categorías principales. La edad media de la cirugía reparadora resultó ser a los 4,3 años y con escasa variabilidad. La gran mayoría se encontraban en clase funcional I, un 16% tenían antecedentes de arritmias supraventriculares (todos ellos en ritmo sinusal en el momento del estudio) y la IP severa residual era muy frecuente (86%).

Las características de nuestros pacientes se asemejan bastante a las reportadas en otros estudios. Así, por ejemplo, la edad media en el momento de la cirugía reparadora resultó ser similar a la serie de Cuypers de TdF (22), o la del mismo autor en referencia al seguimiento a largo plazo de pacientes con EP (86). En un

estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos que incluía pacientes con TdF reparada la edad media fue similar, aunque la mayoría de pacientes de esta serie ya se habían sometido a RVP (26). En el otro gran estudio multicéntrico en TdF en el que se valora la utilidad de la RM como marcador de eventos adversos, el estudio INDICATOR, la edad en el momento de la cirugía era ligeramente inferior a la nuestra (23). La media de dilatación VD y de disfunción sistólica VD fue similar, con un valor medio de VTDVD de 152 ml/m², una FEVD media del 49% y la amplitud media de QRS de 148 ms, prácticamente superponible a nuestro estudio. Lo mismo se puede decir de la FEVI media reportada en ambos estudios, del 58%. En el estudio INDICATOR se cuantificó el grado de hipertrofia VD, y la masa ventricular derecha resultó ser factor predictor de eventos (con toda la dificultad y posibilidad de error que implica su cálculo) resultando, esta última, un factor predictor de eventos pero no el grado de dilatación VD. En todo caso, en este estudio no se describe la presencia o ausencia de FTDA ni se cuantifica el área AD. Recientemente, el grupo de Boston ha publicado un estudio incluyendo a pacientes de su centro que formaron parte del estudio INDICATOR y en los que se pudo revisar no solamente la RM sino también los ETT de forma retrospectiva. En él no se observan diferencias significativas en cuanto a la masa ventricular entre los pacientes con FTDA presente o ausente ni tampoco en cuanto al AAD (definido el FTDA utilizando ETT y sin que se especifique si utilizaron un punto de corte para identificar FTDA-vol) (66).

En la gran mayoría de series de pacientes reportadas en la literatura en relación con el estudio de factores pronósticos a largo plazo, se estudian mayoritariamente pacientes con TdF reparada, mostrando mucho menor interés en el estudio de los pacientes con EP. Durante el diseño del nuestro estudio, nos planteamos realizar un análisis únicamente a uno de los dos tipos de cardiopatía congénita, por ejemplo, únicamente la TdF. Ello aportaría resultados más homogéneos y que suscitarían mayor interés por parte de la comunidad científica. Sin embargo, nuestro interés se centraba la descripción detallada del FTDA y la comparativa entre ecografía y RM, así como su relación con la dilatación y función auricular derecha. Por eso, al no considerar el análisis de otros factores relacionados específicamente con la población de TdF, como las arritmias ventriculares o la

disfunción sistólica del VI, no se juzgó oportuno realizar el subestudio únicamente en TdF. De hecho, la descripción inicial de Kisanuki, que mostró el FTDA concomitantemente de forma invasiva y mediante ETT, se realizó en el postoperatorio de la cirugía reparadora EP y se obvió la de TdF. En el seguimiento clínico rutinario en nuestra Unidad de pacientes con EP crítica sometidos a valvulotomía en periodo neonatal, hemos observado que un porcentaje significativo presentan en la edad adulta parámetros de PR acompañados de IP severa sin excesiva dilatación VD concomitante, lo que correspondería al PR primario según el criterio primario/secundario de distribución bimodal propuesto por Lee (62). Por ello decidimos que el estudio incluyera todo tipo de pacientes con CC reparada quirúrgicamente.

A pesar de que la población estudiada no estaba escogida previamente, se seleccionó la población de cardiopatías congénitas del adulto en la que se le indicó la práctica de RM por motivos clínicos, por lo que los portadores de desfibrilador o de marcapasos no compatibles con RM no se incluyeron en el estudio. En todo caso, en nuestra unidad de CC del adulto todos los pacientes con historia de cirugía del TSVD son estudiados mediante RM en ausencia de contraindicación, si bien la periodicidad de su realización depende del grado de dilatación ventricular.

6.4.- Factores explicativos del significado del FTDA

En la mayoría de estudios se utiliza la definición de PR propuesta por Redington, es decir, la presencia de FTDA detectado por Doppler pulsado en el tronco de la AP y mantenido durante todo el ciclo respiratorio. Independientemente de la controversia generada en relación con el significado pronóstico de la presencia del FTDA y su relación con la dilatación ventricular derecha algunos autores, como Frigiola (7, 27), han sugerido que dicho fenómeno no es más que un reflejo del descenso de la presión arterial pulmonar debido a la IP (de la ventricularización de la curva de presión pulmonar como clásicamente se refiere en los estudios hemodinámicos) y que carece de otro significado. Varios estudios han demostrado la presencia de FTDA en pacientes con EP severa no intervenida lo cual,

lógicamente, contradice las afirmaciones anteriores. Así Lam et al, observó en adultos con EP severa previa a la realización de valvuloplastia que la presencia de PR era frecuente (34). También en la EP neonatal la presencia de FTDA es prevalente antes de la valvuloplastia (35). Por tanto, contrariamente a lo afirmado por Frigiola et al, aunque la presencia de IP favorece el FTDA, creemos que esta no es el único factor explicativo del FTDA. Tal y como demuestra el estudio invasivo de Mori (67), debe existir un gradiente positivo entre la PTDVD y a la PAPd para que se detecte FTDA.

En contraste con lo que se observó en voluntarios sanos, el fenómeno del flujo diastólico anterógrado en nuestra población se manifiesta con una amplia variedad de valores que oscilan entre cero y el 55% del FAP%. Dicha variabilidad se podría explicar porque el fenómeno observado en pacientes no solamente se debe al flujo coincidente con la contracción auricular. Así, si las presiones diastólicas VD superan la PAPd previo a la sístole auricular, el flujo diastólico anterógrado puede avanzarse en el tiempo y preceder a la fase activa. Dos recientes casos clínicos publicados muestran un registro Doppler en pacientes con EP severa en los que existe flujo diastólico anterógrado pero no únicamente telediastólico, sino presente desde la mitad de la diástole (112, 113). Los estudios anteriormente referidos utilizando el modo M (39, 40) y evaluación invasiva concomitante demostraron que se puede producir una apertura de la válvula pulmonar prematura incluso antes de la contracción auricular en pacientes con una PTDVD elevada, como ocurre en la miocardiopatía restrictiva (38). Por lo tanto, el flujo diastólico anterógrado representa una apertura prematura que comienza en algunos casos incluso antes de la contracción auricular.

El valor medio en nuestro estudio de la IVT-FTDA fue de 6,2 cm, el valor medio de la velocidad máxima durante la inspiración fue de 0,49 m/s y durante la espiración fue de 0,40 m/s, con una media de la razón inspiración/espiración de 1,25. La distribución de resultados, tal y como muestra la Figura 6, mostró grandes variaciones, ya que algunos pacientes no presentaron FTDA y otros mostraron un FTDA de valor considerable. La utilización de la definición de PR postulada inicialmente por Redington, con persistencia de la presencia del FTDA durante todo

el ciclo respiratorio como característica fundamental, creemos que no se ajusta a los datos que hemos observado. De hecho, si aplicáramos dicha definición, todos los CS serían restrictivos y un gran porcentaje de pacientes también, por lo que apenas habría distinción entre ambos grupos. De forma característica los pacientes presentaron mayor variabilidad de la razón I/E que los CS. Nuestra hipótesis para explicar dicho fenómeno es que cuanto peor son las características de distensibilidad del VD mayor es el incremento de presiones diastólicas como consecuencia del incremento del retorno venoso asociado a la inspiración y, por tanto, mayor la magnitud del FTDA.

El FTDA solo estaría presente cuando hay un gradiente positivo entre la PTDVD y la PAPd, como se ha demostrado en el estudio invasivo realizado en adolescentes y adultos jóvenes con TdF reparada, independientemente de que haya una PTDVD anormalmente alta o una PAPd anormalmente baja debido a la presencia de insuficiencia pulmonar (67). En el trabajo de Mori et al, se consideró que el PR estaba presente cuando la velocidad del FTDA era superior a 0,3 m/s, pero no se indicaba el motivo de dicho punto de corte ni se mostraba el valor cuantitativo de la velocidad del FTDA entre los pacientes considerados como con PR positivo. Nosotros nos inclinamos a pensar que el valor cuantitativo de FTDA es proporcional al grado y la duración de la diferencia entre la PTDVD y la PAPd, aunque en nuestro estudio no disponemos de valores invasivos que pudieran corroborar esta idea.

Utilizando las múltiples adquisiciones de FTDA obtenidas en nuestro estudio, ya sea mediante ETT o mediante RM, obtuvimos distintos puntos de corte candidatos para reconsiderar la definición de PR. A nuestro juicio, al menos entre los pacientes con edad media similar a nuestra población estudiada y sometida a cirugía reparadora en los primeros años de vida, la definición debería establecerse cuando la velocidad o la IVT del FTDA sobrepasaran la media en dos desviaciones estándar de lo observado en los CS. Las definiciones de “todo o nada”, utilizadas hasta el momento, creemos que no reflejan fehacientemente el fenómeno demostrado en nuestra población de pacientes. La aplicación de un punto de corte, que podría ser diferente según la edad del paciente, creemos que

DISCUSIÓN

es la aproximación más apropiada a partir de los resultados expuestos, por lo que proponemos una nueva definición de PR. En esta nueva definición consideramos que los pacientes presentan PR si se observa:

-FTDA-e $> 37,4$ cm/s y de FTDA-i $> 38,7$ cm/s (obtenida sumando a la media de los valores medios de los CS dos DE).

o bien:

-Si la IVT-FTDA es superior a 3,5 cm (obtenida sumando a la media de los valores medios de los CS dos DE).

En caso de utilizar la RM se propone:

Apnea: FTDA-vol $>$ a 1,8 ml

Respiración libre: FTDA-vol $>$ 2 ml.

La presencia de variabilidad respiratoria, con incremento del FTDA durante la inspiración espontánea no forzada, creemos que puede aumentar la especificidad de la definición propuesta, puesto que entre los CS no existe prácticamente variabilidad.

Utilizando la nueva definición, aproximadamente entre un 46 y un 72% de nuestros pacientes presentarían PR. En la mayoría de las series reportadas la incidencia de PR es aproximadamente del 50%, diferencia que puede explicarse por la distinta definición de PR. En el único estudio disponible en el que se ha comparado CS y pacientes, que fue realizado en edad pediátrica, entre todos los pacientes intervenidos de TdF, el porcentaje de clasificados como restrictivos era menor que en nuestra serie (42). No obstante, las diferencias poblacionales en cuanto a edad y tipo de cardiopatía entre nuestra serie y del mencionado estudio no permiten poder equiparar los resultados.

La distribución del FTDA en el grupo de pacientes, tanto por RM como por ETT, no mostró una distribución normal, a diferencia de los CS. En el estudio en el que se describió el patrón primario/secundario (patrón bimodal) mediante RM (62), la prevalencia de PR fue un 80% en el subgrupo de pacientes con escasa dilatación VD y también en el subgrupo de los pacientes con severa dilatación de VD,

mientras que la prevalencia de PR entre los pacientes con dilatación VD moderada únicamente fue del 50%. Por tanto, la mayor o menor representación de los diferentes subgrupos de pacientes atendiendo al grado de dilatación ventricular en nuestra serie puede haber contribuido en los resultados obtenidos. Los resultados de la dilatación auricular que se discuten posteriormente apoyan la existencia de una distribución bimodal del PR primario/secundario.

Incluso en la literatura más actual, todos los trabajos en los que se analiza la presencia PR, tanto si su estudio es objetivo principal como secundario, utilizan la definición de “todo o nada”. Así, en dos ensayos clínicos publicados recientemente en pacientes con TdF en los que se ha aleatorizado a placebo versus ramipril o losartán y estudiado el efecto de los fármacos sobre la función sistólica o el grado de dilatación de VD, se ha utilizado de nuevo la definición ecocardiográfica clásica de PR (114, 115).

En el primer estudio, en pacientes con IP severa y dilatación VD asociada, en el que el ramipril no disminuyó la FR de la IP ni el grado de dilatación VD, se observó una tendencia hacia la mejoría de la FEVI en el subgrupo de pacientes con PR (114). Los autores consideran sorprendente la respuesta positiva de este subgrupo de pacientes, y postulan que podría estar relacionada con la presencia de mayor fibrosis (asociada a la presencia de PR), en la que los fármacos del eje renina-angiotensina-aldosterona podrían jugar un papel (56).

En el segundo estudio, comparando losartán vs placebo, no se ha demostrado tampoco una mejoría en la función VD entre los pacientes que recibieron el fármaco (115). Los pacientes incluidos presentaban disfunción sistólica VD pero, a diferencia del anterior estudio, sin lesiones valvulares residuales asociadas. Aun sin demostrar mejoría en la función VD con el fármaco, se observó una tendencia favorable en el subgrupo de pacientes que lo recibieron y que no presentaban PR. Los autores no se explican el resultado contradictorio al del estudio anterior y concluyen que los antagonistas de los receptores de angiotensina II no son efectivos para la disfunción diastólica. Los autores consideran que la presencia de PR definida según la terminología clásica equivale a la presencia de disfunción

diastólica VD. También en los estudios comparativos entre RM y ETT en los que se pone en duda si la presencia de FTDA se corresponde o no con una alteración de la función diastólica del VD tanto en población pediátrica (65) como en adultos con TdF (66), se utilizan definiciones de “todo o nada”.

6.5.-Resultados en VSH y VCS

El análisis de flujos en VCS confirma que el patrón de flujos en VCS y VSH es diferente al de los CS en la población de estudio. Los resultados, reflejarían, acorde con los estudios invasivos previos (31) un incremento de las PAD en los pacientes respecto a los controles, dada la presencia de mayor porcentaje de FLS patológica en pacientes respecto a sanos. Cabe destacar que un porcentaje importante de pacientes (67%) presentaron una estimación de la PAD con valores intermedios atendiendo al diámetro de VCI y su colapsabilidad, según la clasificación propuesta en las guías de práctica clínica (25).

6.6.- Resultados obtenidos mediante RM

Algunos autores han considerado que los resultados contradictorios mencionados en la introducción, respecto al pronóstico y el papel de la dilatación VD, se deben a las diferentes técnicas utilizadas, ya que algunos estudios utilizaron el ETT y otros la RM. El hecho de que la mayoría de estudios realizados utilizando la RM se adquieran durante apnea se ha señalado como una posible razón de la discrepancia (55). Nuestro estudio fue realizado concomitantemente en apnea y en respiración libre, para dilucidar si esta técnica podría ayudar a la estratificación de la fisiología restrictiva. Con esta estrategia se encontró una alta correlación entre los valores observados en la respiración libre y en apnea en la población sana. Por el contrario, los pacientes mostraron valores más altos para el FTDA-vol en la respiración libre que en la apnea, probablemente reflejando el mismo fenómeno observado mediante ETT, en concreto el aumento del FTDA-vol con la inspiración. La técnica de adquisición de respiración libre refleja todas las fases del ciclo respiratorio, mientras que la técnica de apnea se realiza

predominantemente en la fase espiratoria, por lo el valor obtenido observado resultó ser menor que en respiración libre.

Nuestro estudio concluye que la concordancia entre la RM y la ETT es alta, y no encuentra las discrepancias observadas en estudios previos en relación con el valor pronóstico del PR. Nosotros creemos que dichas discrepancias se pueden atribuir a diferencias entre poblaciones y al hecho de que el PR siga una distribución bimodal con predominancia de su presencia en pacientes con escasa dilatación VD y con severa dilatación VD (primario/secundario).

La concordancia entre la ETT y la RM fue buena cuando se compararon FTDA-i o IVT-FTDA con FTDA-vol obtenido tanto en respiración libre como en apnea. La concordancia entre ETT y RM fue moderada si se comparó FTDA-e con RM. Los valores obtenidos en apnea fueron más concordantes con los valores ecocardiográficos que los obtenidos en la respiración libre. A pesar de que, en general, se considera la RM como patrón oro para el grado de regurgitación de la IP y para el cálculo de los volúmenes ventriculares derechos, no puede asegurarse que sea el patrón oro para el diagnóstico de la fisiología restrictiva ya que hasta la fecha en ningún estudio se ha realizado un análisis comparativo entre datos invasivos y datos obtenidos con ETT y con RM que permitan aseverar si el patrón oro para el diagnóstico de PR es la RM o el ETT.

Respecto a la concordancia entre ambas técnicas, existen dos estudios contradictorios recientemente publicados; en el análisis comparativo en población pediátrica se observó un elevado porcentaje de PR tanto cuantificado por ETT como por RM, considerándose que ambas técnicas son similares para su detección y con elevada concordancia, aunque no se detalla el valor de los índices de concordancia (65). Por el contrario, en el estudio retrospectivo que influye un gran número de pacientes con TdF, se obtiene un porcentaje de PR positivo mucho menor, del 30%, utilizándose el patrón “todo o nada” y se calcula la concordancia entre ambas técnicas como únicamente moderada (65).

6.7.- Definición cuantitativa del PR

DISCUSIÓN

Nuestro estudio prospectivo publicado en 2014 en pacientes con T de Fallot antes y después del RVP (63) mostró, al igual que en otras series publicadas, que en esta población se produce un descenso del 30 al 40% de los volúmenes ventriculares derechos, siendo el efecto de incremento de la FEVD escaso. En dicho estudio (63), compuesto por pacientes con severa dilatación VD, la presencia de FTDA era altamente prevalente antes de la cirugía, pero en la mayoría de los pacientes desapareció tras el RVP. En este mismo estudio reportamos que, concomitantemente con el descenso del FTDA, tenía lugar un descenso de alrededor del 25% de los volúmenes auriculares. A partir de ahí nos interesamos por la fisiología auricular y los mecanismos implicados en su dilatación. En este sentido, es razonable pensar que la dilatación auricular se produce por un mecanismo crónico de sobrecarga de volumen y fundamentalmente de presión. Por eso creemos que, aunque la respuesta auricular depende de su capacidad de dilatación y de las características intrínsecas de su pared, la cuantificación del grado de dilatación y disfunción auricular puede aportar información sobre el pronóstico de nuestros pacientes. Aunque nuestro estudio transversal evidentemente no permite valorar el valor pronóstico de la presencia de FTDA ni de la dilatación y disfunción auricular, aporta información que permitirá establecer los mecanismos fisiopatológicos implicados y arrojar luz en la fisiopatología de las complicaciones a largo plazo de las cardiopatías congénitas.

La desaparición en muchos pacientes del PR tras el RVP nos hizo plantear, tal y como expone Frigiola (7,27), de si este fenómeno únicamente traducía la desaparición de la IP. Sin embargo, alguno de los pacientes persistió con PR a pesar de la normofunción de la prótesis recientemente implantada. Por tanto, la desaparición de la IP no explicaba per sé la desaparición del PR. Se hipotetiza que, presumiblemente, la mejora de las condiciones de presión de llenado del VD tras el RVP, son las que influye en la evolución de la PR. En cualquier caso el PR cuantificado mediante ETT o RM, reflejaría de forma lineal la diferencia de presión telediastólica entre el VD y la AP. Cuando la distensibilidad VD está alterada dicha diferencia será mayor. Sin embargo, en CS el gradiente es de escasa entidad y, por tanto, el FTDA también es de escasa entidad. La presencia de FTDA con

valor elevado y variabilidad respiratoria traduciría una mayor diferencia entre la PTDVD y la PAPd y, probablemente, peor distensibilidad VD ya sea por causa primaria o secundaria. Si este fenómeno traduce un peor distensibilidad intrínseca o bien simplemente se produce por una diferencia de presiones deberá comprobarse con técnicas invasivas. Los datos recientes de Mori (67) abogan porque simplemente se debe una diferencia de presiones. Por una parte, un FTDA pequeño es fisiológico, observándose en CS. Al mismo tiempo, los únicos resultados invasivos que incluyen el estudio mediante catéteres de impedancia realizados por Apitz (33) han mostrado que la distensibilidad de los pacientes con FTDA es peor que en los pacientes que no la muestran (en concreto más del doble), aunque se confirmó que la constante de relajación Tau fue similar en ambos grupos.

En los estudios realizados durante el postoperatorio inmediato de TdF en los que existía PR, el valor de la presión AD estaba significativamente elevado (38-45). Por el contrario, en los distintos estudios en los que se ha obtenido el valor de las PTDVD o de AD años después de la cirugía reparadora de EP o TdF, se ha observado una PTDVD tan solo ligeramente elevada. En los diversos estudios en los que se dispone de medición hemodinámica de PTDVD en pacientes intervenidos de CC que incluyan estenosis del TSVD, los valores reportados de PTDVD mostraron una discreta elevación. Por ejemplo, en el estudio comparativo entre pacientes con EP y TdF intervenidos derivados a un centro de referencia por presencia de IP severa con dilatación VD asociada, en su mayoría en CFI o II NYHA, la media de la PAD resultó ser similar en ambos grupos: 10,5 mmHg en el grupo de pacientes con EP intervenida y 11 mmHg en el grupo de TdF (85). En el estudio de Apitz (33) la media de PAD resultó ser de 10.4 mmHg (+/- 0.5) en ambos grupos, restrictivos y no restrictivos. En el estudio de Mori (67) la media de PTDVD resultó ser de 9 mmHg, siendo de 10 en pacientes con FTDA y de 8 en pacientes sin FTDA (DE +/- 2). En otro estudio, la media de la PTDVD en pacientes con CC reparada también resultó ser de 9 mmHg (116).

Sin duda la insuficiencia pulmonar severa es una de las lesiones residuales más frecuentes entre la población de adultos con CC reparadas. En nuestra serie un

86 % de pacientes presentó sobrecarga de volumen de larga evolución como consecuencia de la IP significativa. Dicha sobrecarga produce dilatación ventricular progresiva y ligera disminución de la función sistólica VD. La mayoría de pacientes presentan una excelente tolerancia clínica durante años, a pesar de la presencia de la severa dilatación y de la dilatación auricular concomitante. Quizás en dicha tolerancia juega un papel la capacidad de las cavidades derechas para dilatarse y, de este modo, amortiguar las presiones diastólicas de VD y AD sin generar signos de IC o hepatopatía de estasis. Otros datos indirectos de cuantificación de la PAD observados en nuestro estudio, como el grado de dilatación de la VCI y su colapsabilidad, también reflejan esta situación hemodinámica.

6.8.- Mecanismos de dilatación auricular

El estudio de los mecanismos implicados en la dilatación auricular merece más información que la reportada hasta la fecha. Creemos que la cuantificación de la dilatación auricular, así como de los mecanismos implicados en su aparición, puede ayudar a entender la fisiopatología de estos pacientes, tanto en términos de arritmias como de insuficiencia cardíaca y daño de órganos diana. A continuación, se discuten los mecanismos de dilatación auricular observados en nuestra serie.

6.8.1.- Factores explicativos del AAD

En nuestro trabajo los controles muestran un AAD media y un AADi equiparable con las áreas estimadas en CS descritas en otras poblaciones. Los valores de la población a estudio tanto del AAD, AADi como del RMAAD y RMAADi se correspondieron con la presencia de AD significativamente dilatada. Los resultados son similares a los de otras series, como la de Bonello et al. En ese estudio, en la población con TdF la media de RMAADi fue 14 cm²/m², y valores superiores a 16 cm²/m² se asociaban con arritmias (73). En el estudio de Heng, la media del RMAADi estimada igualmente antes del RVP fue de 15,3 cm²/m² (64). La media del RMAAD entre la población a estudio resultó ser algo mayor que la

estimada mediante ETT. Ello también se reporta en otros estudios, en los que también el RMAAD es mayor que el AAD. En nuestro estudio realizado pre y post RVP en pacientes con TdF, con una media de VTDVDi de 170 ml/m² (63) y en los que tras RVP documentamos la presencia de descenso del FTDA concomitante al descenso del tamaño auricular, la media de AAD anterior al RVP era de 26 cm², superior al valor obtenido en el estudio actual, reduciéndose a 23 cm² (p = 0,007) una semana después y a 20 cm² tras un año posterior al RVP.

Si consideramos como definición de dilatación AD un área superior a 18 cm², un 82 % de nuestros pacientes presentaron dilatación AD. Utilizando los parámetros recomendados por Grünig (116) (área indexada > 8,4 cm²/m² en varones y > 8,2 cm²/m² en mujeres), el 95,2% de nuestros pacientes y el 97,5% de nuestras pacientes presentaron dilatación de la AD. Esta cifra es similar al 89% reportado a los 40 años tras la cirugía de la TdF en los pacientes de la serie holandesa (22). La misma serie publicada en 1995, definiendo dilatación AD cuando ésta era mayor que la AI en el plano cuatro cámaras, refiere que de forma prácticamente universal (98%) todos los pacientes la presentan y por ello no se puede estudiar la correlación entre su presencia y la incidencia de arritmias (83).

Nuestro estudio muestra un mayor porcentaje de dilatación que el estudio de Khairy realizado en pacientes con TdF, en los que se observó un 54.6% de dilatación AD (84). Es posible que la definición utilizada en dicho estudio, que es la de las guías de práctica clínica vigentes en el momento (diámetro menor AD en plano cuatro cámaras > 44 mm), tenga una menor sensibilidad para su detección. En el estudio de Mercer-Rosa et al en el que se analizan los factores asociados con la presencia de FTDA en adultos jóvenes con TdF, la media del RMAADi resultó ser de 12,9 cm²/m², inferior a la de nuestra población a estudio (65). Finalmente, en la serie extensa de TdF en la que se determinó que el strain ventricular era predictor de eventos tipo muerte súbita/taquicardia ventricular o descarga apropiada del DAI, la media del AAD resultó muy similar a nuestros resultados (16).

En cuanto a los pacientes intervenidos de EP durante la infancia, no existe información reportada en la literatura acerca del grado de dilatación AD. De entre los estudios comparativos entre TdF y EP, solamente en uno se menciona el grado de dilatación auricular, y es similar en ambas poblaciones, aunque su valor se cuantifica volumétricamente mediante ETT, por lo que es difícilmente comparable con la información disponible en nuestro estudio (87).

En definitiva, los resultados sobre la dilatación AD en nuestro estudio son concordantes con algunos estudios previos y muestran un porcentaje superior de dilatación que en otros. La mayoría de información de la que disponemos son estudios que incluyen toda la población a estudio de un mismo centro o de varios con una patología, principalmente la TdF. Nuestro estudio incluyó varios tipos de patología aunque con predominio de la TdF respecto a la EP, y no a todos los pacientes de nuestro centro, sino sólo a los sometidos a RM. Se estudiaron sistemáticamente todos los pacientes referidos de forma rutinaria para la realización de un a RM durante 18 meses con el diagnóstico de TdF o EP intervenida, por lo que creemos que la población a estudio no es más seleccionada que la de cualquier otra serie realizada en un centro de referencia para cardiopatías congénitas. En cuanto al mecanismo por el cual existe dilatación AD, la información previa es escasa. Algunos autores apuntan a que la dilatación AD depende básicamente de la sobrecarga diastólica de VD, pero lo cierto es que no existen datos publicados que específicamente valoren los factores de riesgo para la dilatación y disfunción de AD.

Al analizar la dilatación auricular en nuestro grupo de pacientes podemos determinar factores predictivos así como otros que no tienen ninguna influencia en la dilatación auricular.

6.8.2.- Factores que no predicen la dilatación AD

En nuestro estudio, la edad en el momento de la reparación no ha resultado predictiva del grado de dilatación de AD. Todos nuestros pacientes fueron reparados durante la infancia, por lo que no se puede aclarar la posible influencia

de la reparación tardía durante la edad adulta en términos de la dilatación de la AD, ni el efecto posiblemente protector en caso de reparación precoz. Realizamos un estudio de tendencia lineal que tampoco mostró significación estadística ($p = 0,54$). Aunque no se pudieron obtener datos sobre la presencia de dilatación de AD antes de la reparación primaria, la interpretación de los resultados, si esos datos hubieran estado disponibles, no hubiera sido posible dados los cambios somáticos posteriores a la cirugía reparadora.

Edad en el momento del estudio. Cuanto mayor edad en el momento de la evaluación, mayor dimensión auricular, pero sin alcanzar la significación estadística. Es posible que el aumento de las dimensiones auriculares derechas en el tiempo dependa más de la sobrecarga de larga evolución que de la edad misma. También en patología izquierda se ha observado que la elevada prevalencia de dilatación AI en la población adulta depende más de la presencia de hipertensión arterial de larga evolución o diabetes que de la edad en sí (118, 119). Los estudios histológicos apoyan que la duración del efecto de la sobrecarga a través del tiempo es más importante que la propia edad (120).

Sexo. En CS se ha demostrado que el área y los volúmenes auriculares derechos son mayores en varones que en mujeres, incluso después de indexar por SC. Entre la población de pacientes a estudio, la media de AADi resultó ser de $13,5\text{cm}^2/\text{m}^2$ en varones y de $12,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$ en mujeres. Sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no alcanzó la significación estadística.

Amplitud del QRS. No se observó correlación entre tamaño auricular y amplitud del QRS. Cuanto más disfuncionante es el VD mayor es la anchura del QRS, por lo que intuitivamente podría esperarse que la amplitud del QRS se correlacionara positivamente con la dilatación auricular derecha. Sin embargo, ya en los estudios iniciales de Redington y Gatzoulis, en los que se presume mayor proporción de PR primario, los pacientes con PR presentaban QRS más estrechos (44, 45). En nuestro estudio, no hemos observado ni correlación positiva ni negativa en relación con el QRS, posiblemente en línea con la distribución bimodal del PR primario/secundario (véase más adelante).

DISCUSIÓN

Paliación previa. No se observaron diferencias significativas en cuanto al antecedente de cirugía paliativa previa a la cirugía reparadora y el grado de dilatación auricular. Un 24% de los pacientes requirieron paliación previa. Desde un punto de vista puramente mecanístico, la presencia de paliación conllevaría una situación hemodinámica peor durante el periodo precirugía reparadora, con mayor y más prolongada cianosis y, quizás, peores características a largo plazo de complianza de VD y mayor dilatación AD. Sin embargo, en nuestra población no se observó relación entre la paliación previa y la dilatación auricular.

Número de cirugías. Tampoco se observó diferencia significativa entre el número de cirugías y la cuantificación de las dimensiones auriculares, ya sea determinadas por área en ETT, como mediante RM. Tampoco el análisis de tendencia lineal mostró una relación entre el número de cirugías y la dilatación AD.

Tipo de cardiopatía. Dado que la gran mayoría de pacientes presentaron TdF (64%) o EP (32%), analizamos el grado de dilatación AD atendiendo a estas dos grandes categorías, sin observarse diferencias significativas en el grado de dilatación AD.

Grado de IP. No se observaron diferencias significativas en cuanto el grado de FR y el grado de dilatación de AD. La media de FR resultó ser muy elevada en nuestros pacientes (media FR de 38%). Ello no permite asegurar que en pacientes con FR menor exista algún tipo de relación entre el grado de IP y la dilatación AD. En nuestra población sometida a cirugía reparadora el grado de IP severa es muy elevado por la escasa preservación valvular que se realizaba en la era quirúrgica de los años 70 y 80 en nuestro medio. En los dos estudios en los que se analiza la presencia de FTDA cuantificada tanto por ETT como por RM, uno de ellos realizado en población pediátrica (65) y el otro en adultos jóvenes (edad media 18 a) (66), la FR resultó significativamente mayor en los pacientes que tenían FTDA en relación a los que no lo tenían. Así, en el estudio pediátrico la FR media fue del 42% en los que presentaron FTDA y del 32% en los que no presentaron.

En el estudio realizado en adultos jóvenes también se observó una asociación clara entre la FR y la presencia de FTDA (FR media del 40% entre los que presentaban FTDA y FR del 27% entre los que no lo presentaban) pero dicha asociación no se mantuvo en el análisis multivariable. En este estudio la media de FR fue significativamente menor que la de nuestra población. En ninguno de estos dos estudios se analiza la relación entre la dilatación AD y el valor de la FR. Cabe destacar que en el realizado en adultos jóvenes sí se analiza la relación entre dilatación AD y la presencia de FTDA y no se encuentra relación (66).

FEVI. La incidencia de pacientes con disfunción sistólica resultó ser del 18%, aunque en ningún caso la FEVI se encontraba por debajo del 40%. Entre los pacientes con FEVI < 50% (18%) el AAD mostró una media de 31,7 cm². El cálculo de la tendencia lineal no mostró significación estadística entre el área cuantificada ni por ETT ($p = 0,057$) ni por RM ($p = 0,507$). Creemos que la ausencia de asociación estadísticamente significativa entre la disfunción VI y la dilatación AD podría estar influenciada por la escasa representación en nuestra serie de pacientes con disfunción ventricular izquierda moderada o severa.

Volúmenes ventriculares derechos. En el análisis univariante, tanto el VTDVDi, como el VTSVDi resultaron significativos en relación con la dilatación de la AD. En la división de la población según el área auricular se puede observar que, cuanto mayor es el área AD, mayor es la media de volumen ventricular indexado, tanto sistólico como diastólico. Sin embargo, no queda reflejado en el análisis multivariable, no existiendo relación entre los volúmenes ventriculares y los auriculares, excepto en las mediciones del RMAAD, en las que el VTSVDi fue predictor del área AD. Aunque existe escasa información acerca de la adaptación auricular a la sobrecarga de volumen y de presión, siendo además mayormente referida a la AI, lo cierto es que se considera que la dilatación de AD es generalmente una manifestación de presiones AD altas, ya sea por presencia de IT significativa o bien debido a la presencia de PTDVD elevada.

Desde un punto de vista mecánico, en caso de dilatación de VD se produce una dilatación del anillo tricuspídeo que puede ir acompañada de dilatación auricular.

Concomitantemente, la misma causa que provoca la dilatación de VD, por ejemplo, en caso de sobrecarga de volumen por presencia de una CIA, debería provocar la dilatación AD. Sin embargo, de forma similar a lo que ocurre en la patología izquierda, lo que determina mayormente el grado de dilatación auricular es la postcarga auricular, es decir, la presión diastólica ventricular, ya sea por la presencia de regurgitación de la válvula aurículo-ventricular o bien por la presencia de presión diastólica ventricular elevada primaria o secundariamente. Por ello, en la patología izquierda la dilatación AI es frecuente en la insuficiencia mitral y en situaciones en las que existe incremento de presión diastólica VI, estén o no asociadas a disfunción sistólica VI.

Cuando se produce una dilatación de VD debido a la presencia de IP es plausible que la presión AD se incremente y la AD se dilate, es decir, que la relación entre el grado de dilatación VD y dilatación AD sea lineal. Sin embargo, a la vista de los resultados, la dilatación AD no se produciría por el efecto directo de la dilatación VD, sino presumiblemente por las presiones telediastólicas ventriculares aumentadas que la acompañan. Por ello, en pacientes con escasa dilatación VD y con presiones telediastólicas VD presumiblemente elevadas (incremento del valor cuantitativo del FTDA y PR primario), se produce también una mayor dilatación AD. Dicha relación se pone de manifiesto en el análisis multivariante (véase más adelante).

FEVD. No se observó asociación estadísticamente significativa ni en el análisis univariante ni en el multivariante, entre la FEVD y el grado de dilatación auricular, ya sea calculada mediante RM o mediante ETT. Sin embargo, el análisis de tendencia lineal sí mostró significación estadística, de manera que un valor progresivamente menor de la FEVD se asoció con una dilatación de la AD progresivamente mayor ($p = 0.024$). En nuestro estudio, si bien la prevalencia de disfunción VD cuantificada por RM fue alta, hasta de un 42% de los pacientes presentaron FEVD inferior al 47%, pocos pacientes en nuestra serie presentaron disfunción sistólica avanzada, factor que se ha señalado de mal pronóstico en una población de TdF (119). En nuestra serie una gran mayoría de pacientes tenían FEVD alrededor del 50%, y únicamente 6 pacientes presentaron FEVD entre 30-

40%. En estos pacientes el área AD media resultó ser muy superior a la media, de 33 cm². Entre los pacientes con disfunción VD ligera, con FEVD comprendida entre 40-47% (n = 32), el AAD resultó ser de 23 cm², muy similar a la de los pacientes con FE > 47%. Creemos que la ausencia de asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante entre la dilatación de AD y la función sistólica VD está relacionada con la escasa representación de pacientes con FEVD debajo del 40% en nuestra serie. Son necesarios nuevos estudios que incluyan pacientes con disfunción VD severa para confirmar la relación entre dilatación AD y la función sistólica VD.

Realce tardío. No se realizó de forma sistemática, puesto que en general se realiza en el primer estudio de cada paciente y la mayoría de pacientes tenían RM previas. No podemos analizar su relación.

6.8.3.- Factores predictores de dilatación de AD

Utilización del PTA. En nuestra serie se observa que los pacientes con cirugía que incluyó PTA presentaban, de forma estadísticamente significativa, mayor grado de dilatación auricular, relación que persistió en el análisis multivariante. El mecanismo que puede explicar dicho fenómeno es desconocido. Posiblemente, la necesidad de utilización de PTA implica peor sustrato anatómico y presumiblemente peor situación hemodinámica previa a la cirugía reparadora. Sin embargo, el hecho de que la fístula previa, también presumiblemente relacionada con peor situación hemodinámica antes de la cirugía reparadora, no se asocie de forma significativa a la dilatación AD, pone en duda la afirmación anterior, aunque es posible que en la indicación de fístula previa influyeran otros factores distintos al sustrato anatómico, como la dificultad de reparación a edades tan tempranas y en la era quirúrgica de los pacientes de la serie. En una serie ya clásica de pacientes con TdF, se describió que la presencia de PR asociado a PTA se debía a la presencia sistemática de IP en los pacientes con dicha técnica quirúrgica (46).

DISCUSIÓN

A la vista de nuestros resultados, en los que la FR no se correlaciona con el grado de dilatación auricular, podríamos postular que el mecanismo de mayor prevalencia de dilatación AD en presencia de la utilización de PTA estaría más relacionado con la situación hemodinámica previo a la cirugía reparadora, que a la presencia del parche *per se*, o con la situación funcional postreparación, en tanto que el grado de IP no explica el grado de dilatación AD. La utilización del PTA fue mayor en los pacientes intervenidos de TdF (hasta el 50%) que en los intervenidos de EP (15%) pero, tal y como hemos comentado previamente, el tipo de cardiopatía no influyó en el grado de dilatación AD, por lo que no parece que la influencia de la utilización del PTA en el grado de dilatación AD dependa del tipo de cardiopatía.

Una serie reciente (35), de niños sometidos a valvuloplastia por EP crítica con una media de presión sistólica en VD pre valvuloplastia de 160 mmHg y una media de PTDVD de 20 mmHg, mostró en todos ellos PR previo a la valvuloplastia, que persistió en el 65 % de los pacientes hasta 6 meses después de la valvuloplastia efectiva. En los pacientes con EP severa diagnosticada y tratada en la edad adulta (34), la prevalencia de PR también fue elevada. La elevada asociación de PTDVD elevadas durante tiempo prolongado o muy elevadas a más corto plazo (asociadas a la necesidad de ampliación con PTA en el momento de la cirugía) podría justificar la asociación entre PTA y presencia de dilatación auricular.

Se ha señalado que los pacientes en los que se utilizó PTA presentan mayor fibrosis detectada por técnicas de captación de gadolinio (56, 57). Con el desarrollo de las técnicas de T1 mapping se podrá estudiar la relación entre la fibrosis, la utilización de PTA y el grado de dilatación auricular (58).

FTDA cuantificado. Uno de los hallazgos importantes de nuestro estudio es la asociación del grado de FTDA con el grado de dilatación auricular independientemente del grado de dilatación ventricular. La ausencia de asociación en el análisis multivariante entre la dilatación de AD y la dilatación de VD y, por contraste, la relación lineal entre la dilatación de AD y el valor cuantitativo del FTDA, apoya la hipótesis del patrón primario/secundario de

distribución bimodal propuesta por Lee et al (62) en cuanto a la presencia de FTDA tanto en VD no dilatados (patrón primario) como en ventrículos derechos severamente dilatados (patrón secundario). Nuestros resultados contribuyen a explicar la controversia mantenida durante años entre los estudios iniciales realizados mediante ecocardiografía, en los que los pacientes con PR presentaban menor dilatación VD, QRS menos ancho y mayor capacidad de esfuerzo (45-49), y los estudios realizados principalmente con RM, en los que los pacientes con PR presentaban mayor dilatación VD y peor capacidad de esfuerzo (50-55). Probablemente, el tipo de poblaciones estudiadas en cada uno de los grupos, con mayoría de PR primario en el estudio de Gatzoulis (45) y con mayoría de PR secundario en los estudios mediante RM de Helbing (50), contribuyeron a la diversidad de los resultados. La distribución bimodal del PR en la población estudiada nos permite explicar los resultados. El estudio que analiza los parámetros relacionados con la presencia de FTDA demuestra una relación con los volúmenes VD, sistólico y diastólico en el análisis univariante, mostrando sin embargo en el análisis multivariable, únicamente asociación proporcional entre FTDA y FSA-vol e inversamente proporcional con el VTDVI. En este mismo estudio no se observaron diferencias en el grado de dilatación AD en relación a la presencia o ausencia de FTDA, motivo por el que los autores ponen en duda que la presencia de FTDA tenga relación con la disfunción diastólica y pueda relacionarse con mayor grado con la capacitancia de las arterias pulmonares. La definición del FTDA se realizó atendiendo a su presencia en tres latidos consecutivos, sin tener en cuenta su valor cuantitativo. Creemos que esta manera de definir el FTDA dificulta el análisis de su asociación con la dilatación AD.

El grado de FTDA junto con la regurgitación tricuspídea y la presencia de PTA explican aproximadamente el 70% de la dilatación de AD en nuestro estudio poblacional. Nosotros postulamos que el volumen del flujo anterógrado que precede la apertura de la válvula pulmonar reflejaría la diferencia entre la presión de la PAPd y la presión del VD. Cuanto mayor sea la diferencia entre ambas presiones, mayor sería el valor del FTDA-vol y ITV-FTDA. Observamos, tanto en el análisis univariable como el multivariable, una relación clara entre el valor cuantitativo del FTDA -ya sea medido mediante parámetros ecocardiográficos

DISCUSIÓN

como mediante parámetros de RM (en respiración libre y en apnea) y el AAD. Tal y como hemos mostrado previamente, los resultados mediante ETT y RM son similares, y por tanto no explicarían que las diferencias de los estudios publicados se deban a las distintas técnicas utilizadas. La ausencia de datos de exploraciones invasivas en nuestra serie no permite clarificar si un mismo fenómeno de alteración de la distensibilidad produce de forma paralela dilatación auricular e incremento del FTDA. Se necesitarían estudios invasivos con catéteres de conductancia junto con el estudio ecocardiográfico y de RM para demostrarlo fehacientemente, tal y como hemos sugerido previamente, aunque conceptualmente es coherente y la observación de los resultados de este trabajo parece sugerirlo. Podría plantearse, como mecanismo alternativo al propuesto, que al incrementar la dilatación AD aumentara el FTDA y que la presencia de FTDA no fuera un factor causal o asociado a la misma condición de la dilatación auricular, sino que la dilatación AD condicionara un incremento de FTDA. Sin embargo, la presencia de FTDA es un mecanismo dinámico, variable en relación con el ciclo respiratorio, distinto en reposo y bajo perfusión de dobutamina (51), y con descenso aparente del mismo tras el RVP. Todo ello favorece la hipótesis de que la dilatación auricular no es el factor causante de la presencia de mayor o menor FTDA, sino que sucede en sentido inverso. Fisiopatológicamente carece de sentido que la dilatación AD sea la causa del FTDA y no que algún mecanismo relacionado con la elevación de PTDVD justifique ambos hallazgos.

Grado de IT. Quizás porque desde la descripción de la valvulopatía tricúspidea ya se observó la presencia de dilatación AD, existe escasa información en la literatura sobre la relación proporcional entre el grado de IT y la dilatación auricular. Prueba de ello es que en las escasas publicaciones centradas en el estudio de la dilatación de AD, se descartan los casos en los que la IT es significativa (73). También aquellas en las que se observó una elevada correlación entre la PTDVD y el área AD (121) se excluyeron los casos de IT.

En nuestra serie existe un 9% de pacientes con IT grado 3. En nuestra población, tanto el análisis univariable como el univariable mostró que la presencia de IT grado 3 predecía de forma independiente la dilatación auricular, conclusión que

era altamente esperable. La presencia de IT en el largo plazo de la cirugía reparadora de TdF es prevalente (123) y está asociada a mal pronóstico (124) existiendo en estos momentos controversia en la literatura acerca de si debe actuar sobre ella concomitantemente al RVP. Por ello, consideramos que excluir pacientes con IT significativa significaría excluir un subtipo de pacientes cuyo interés es creciente.

6.9.- Análisis del SGAD

La dificultad de comparación de los resultados observados y los datos de la literatura es significativa, dado que el valor obtenido en nuestro estudio solamente podría compararse con estudios realizados con el mismo software y

utilizando como marcador el inicio del QRS. Es por esta razón por la que por el momento no se han estandarizado los valores del SGAD. De hecho, en los distintos estudios en los que se utilizan controles los valores difieren entre sí. En las series publicadas que incluyen el estudio de CS, el SGAD es ligeramente mayor en la AD que en la izquierda, con valores oscilantes entre 35 y 55. Por ejemplo, cuando en un estudio en pacientes con atresia o estenosis pulmonar se comparó con los CS (media de edad de 23 a), el valor del SGAD entre sanos era de 46. Tampoco existen estudios que confirmen la diferencia de valores del SGAD según la edad y el sexo. En todo caso, decidimos realizar controles pareados por edad y sexo para obviar que la diferencia entre sanos y pacientes pudiera deberse a estos factores.

Nuestros resultados muestran un valor de SGAD significativamente bajo entre los pacientes respecto a los CS pareados por edad y sexo, siendo la media del SGAD entre nuestros pacientes de 19,9 (DE +/- 8,8), que representa un 60% del valor obtenido en CS. Asimismo, los valores del strain durante la sístole ventricular (SRADs = 1 (DE +/- 0,5)), durante la diástole (SRADe = -0,9 (DE +/- 0,4)) y (SRADa = -1,2 (DE +/- 0,5)) resultaron ser significativamente menores que en los CS, siendo el porcentaje medio de descenso del valor respecto al control sano del 53% para el SRADs, 56% para SRADe y 67% para SRADa. El estudio

comparativo de nuestros pacientes con los CS mostró, por tanto, que todas las fases de la función auricular se ven alteradas de forma significativa en comparación con lo observado en los CS. La información de la que disponemos en los estudios previos de SGAD en CC muestra resultados similares a los nuestros, con mayor tendencia al descenso del SGAD, el SRADs y el SRADe que al descenso en el llenado tardío, SRADa (103-108).

Prácticamente toda la información reportada se refiere a la demostración de que el SGAD es menor entre los pacientes que en los CS. Sin embargo, existen pocos análisis que intenten explicar los mecanismos, exceptuando un estudio en el que se observa que los pacientes con TdF reparada y arritmias presentan un valor más bajo de SGAD que los pacientes con TdF reparada sin eventos arrítmicos previos (106). En cuanto al estudio de los factores contribuyentes de las causas de descenso del SGAD en los pacientes con CC reparada, únicamente se ha señalado en el análisis univariable que el SGAD se correlaciona inversamente con el VTDVD y con la presencia de PR diagnosticado mediante ETT (104).

En estudios del strain de AI se ha analizado si alguno de los componentes disminuye de forma distinta según la patología. Sin embargo, la información en patología derecha es menor. Por ejemplo, en la IC con disfunción sistólica del VI todos los parámetros de la función auricular se encuentran severamente disminuidos, mientras que en los pacientes con IC y FEVI preservada disminuye predominantemente el componente sistólico de strain rate y el global AI.

En HTAP los estudios señalan que existe disminución del SGAD, pero no del componente activo SRADa (125). El mecanismo por el cual se altera el strain auricular es desconocido.

6.9.1.- Factores que no predicen la función AD cuantificada mediante strain

Edad en el momento de la cirugía reparadora. En el análisis univariable no se observa una relación estadísticamente significativa entre la edad en el momento de la cirugía reparadora y el SGAD. Todos nuestros pacientes fueron reparados durante la infancia, por lo que no se puede aclarar la posible influencia de la

reparación tardía durante la edad adulta en términos de la función de la AD. Si los cambios irreversibles estaban presentes antes de la reparación quirúrgica, o la alteración de la función auricular derecha aparece progresivamente a largo plazo después de la reparación, no se puede dilucidar con los datos disponibles.

Edad. Cuanto mayor edad en el momento del estudio, menor el SGAD en el análisis univariado, pero el hallazgo no persiste en el modelo multivariable. Los estudios publicados hasta la fecha en strain AI sugieren que éste disminuye con el aumento de la edad, aunque ello puede deberse a la asociación con el incremento de la incidencia factores de riesgo del tipo HTA y diabetes (126). El hecho que no se mantenga la relación en el análisis multivariable permite plantear la hipótesis de que la caída con la edad del SGAD depende más de la sobrecarga auricular mantenida durante tiempo, que de la edad per se.

Sexo. No se observaron cambios significativos del valor de la función auricular en relación con el sexo de los pacientes. La información de la que disponemos de SGAD en pacientes con CC se basa en pequeñas series en las que no es posible realizar análisis de subgrupos.

Función del VD. En nuestro estudio, si bien la prevalencia de disfunción VD cuantificada por RM es alta, existen pocos pacientes con disfunción sistólica avanzada. Tal y como hemos mencionado previamente con respecto a la dilatación auricular, creemos que la distribución de una gran mayoría de pacientes con FEVD alrededor del 50%, y un número reducido de pacientes con FEVD entre 30-40%, puede contribuir a la falta de asociación estadísticamente significativa entre FEVD y el SGAD. En todo caso, desde un punto de vista descriptivo, la media de SGAD entre los pacientes con FEVD < 40% fue mucho menor a la de los pacientes con FEVD del 40 al 47% y la de los pacientes con FE > 50% (10, 19 y 21 respectivamente).

Dilatación de VD. La dilatación de VD no se asocia al grado de disfunción auricular en el análisis multivariable. El estudio muestra que el grado de disfunción AD no depende del grado de dilatación VD. Los análisis del SGAD

DISCUSIÓN

muestran que los menores volúmenes del VD se encuentran entre los pacientes con SGAD más bajo y con más alto. Es decir, de nuevo, el patrón bimodal explicaría los resultados.

Función sistólica del VI. La FEVI no se correlacionó con el SGAD. De nuevo, el valor de la FEVI fue similar en los diversos terciles del SGAD. En nuestra serie, tal y como referimos en el apartado de dilatación auricular, la mayoría de pacientes presentaron función sistólica preservada o ligeramente deprimida, por lo que no creemos que se deban extrapolar los resultados a otras poblaciones con FEVI más deprimida.

Número de cirugías cardíacas. Tampoco el número de cirugías cardíacas explicaría los resultados. No se observó relación entre el número de cirugías cardíacas y el SGAD. Mecánicamente, la canulación de AD que se realizó en la cirugía reparadora y en las reintervenciones (cierre de CIV residual, EP residual o RVP) y la consecuente cicatriz que comporta, demostrada en los mapas electroanatómicos realizados en la ablación de arritmias por reentrada, deberían acompañarse de una función auricular peor, pero nuestros datos no muestran dicho resultado. En la literatura se han analizado los factores de riesgo para los distintos tipos de arritmias supraventriculares en los pacientes con CC reparadas (arritmias por reentrada vs fibrilación auricular) y, en concreto en la TdF, se ha documentado que el número de cirugías previas se asocia a mayor incidencia de arritmias supraventriculares (82). En nuestra población no observamos diferencias en cuanto al SGAD entre los pacientes que habían requerido reintervención/nes y los que no.

El estudio de Riesenkampff (92), que apunta la importancia de las cirugías previas en la funcionalidad auricular, analiza el funcionalismo de la AD en una población de TdF reparada comparada con otra con EP sometida a valvuloplastia pulmonar. En este estudio se observa que el funcionalismo auricular cuantificado volumétricamente, y no mediante SGAD, es mucho peor en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que en los pacientes sometidos a valvuloplastia, a pesar del pequeño número de pacientes. Los autores lo atribuyen a las cicatrices

auriculares. Desconocemos el motivo por el que no se observa asociación entre el número de cirugías cardíacas y la funcionalidad auricular. Las tablas de resultados (28, 29) permiten observar que el SGAD se correlaciona con varios factores, aunque la correlación demostrada es peor que la observada entre el AAD, ya sea la estimación ecocardiográfica (AAD) o la estimada mediante RM (RMAAD), y los factores descritos previamente.

6.9.2.- Factores predictores de la función AD cuantificada mediante strain

FTDA valorado cuantitativamente. En ningún estudio previo se ha analizado el valor cuantitativo de FTDA en la relación con la función AD. Previamente, mediante análisis volumétrico, se observó que los pacientes con FTDA tenían peor función auricular derecha. En este sentido, el estudio de Luijnenburg (53) ya mostró que los pacientes con FTDA-vol presente (definido en la RM como ausencia/presencia), tenían peor función auricular en la fase conducto y mejor función en la fase activa. Dichos resultados diferirían de los nuestros en que, en nuestra serie, observamos peor funcionalismo de todas las fases de la función auricular, si bien la que se altera menos es la fase activa auricular. Los pacientes estudiados en la serie de Luijnenburg con FTDA-vol presente se corresponderían con PR secundario, ya que la mayoría presentaban VD severamente dilatados.

En el análisis multivariable de SGAD, tanto la IVT-FTDA evaluada por ETT, como el FTDA-vol evaluado mediante RM, como un grado de IT igual a 3, se asociaron de forma significativa con la función global cuantificada mediante SGAD. Sin embargo, el SGAD resultó ser independiente del grado de dilatación VD, lo que sugiere que la deformación de la AD depende más de las consecuencias del funcionalismo ventricular sisto-diafólico, que de la dilatación ventricular *per se*.

Dilatación de AD. Los valores de SGAD y de volúmenes auriculares se correlacionaron de manera muy significativa con un $r = 0.429$ ($p = 0,001$). tal y como muestra la figura 10. En diversos estudios se ha justificado que el strain VD disminuye en relación a la dilatación VD. De forma paralela se presume que las

DISCUSIÓN

causas de dilatación auricular pueden producir alteración del funcionalismo auricular.

Grado de IT. Como ya se había sugerido en otro tipo de pacientes, básicamente pacientes de edad avanzada ingresadas por insuficiencia cardíaca, la IT influye de forma inversamente proporcional en el valor del SGAD (102), aunque no existe ningún estudio previo que analice la relación entre la cuantificación de la IT, mediante ecocardiografía o RM, con el valor del SGAD en CC reparadas. En nuestros pacientes, cuando el grado de IT es significativo, el SGAD es menor que en los que presentan IT no significativa. Dichos resultados se mantienen en el análisis multivariable. La sobrecarga volumétrica auricular secundaria a la IT podría comprometer el funcionalismo auricular.

7 CONCLUSIONES

El análisis comparativo entre pacientes con cardiopatía congénita reparados quirúrgicamente de una estenosis del TSVD y una población sana, nos ha permitido redefinir el valor del llamado “patrón restrictivo” (PR) ventricular derecho.

1. Consideramos que la simple presencia de un flujo telediastólico anterógrado (FTDA) no está necesariamente relacionado con la disfunción diastólica ventricular derecha, sino que corresponde a una apertura precoz de la válvula pulmonar que, a pequeña escala, constituye un fenómeno fisiológico, dada su presencia constante en los pacientes sanos. La presencia de FTDA cuantitativamente superior a los valores de corte observados en controles sanos y con variación respiratoria significativa, es un parámetro que refleja un gradiente de presión telediastólica entre VD y arteria pulmonar, confirmado por estudios invasivos recientemente publicados. Proponemos una nueva definición de patrón restrictivo a partir de la cuantificación del FTDA en controles sanos y la comparativa en pacientes con CC reparadas de las características de nuestra población. No obstante, son necesarios nuevos estudios en controles sanos en otras franjas de edad para confirmar los valores de los puntos de corte establecidos.

2. El principal hallazgo de nuestro estudio es que la magnitud del FTDA es uno de los factores que predicen el grado de dilatación auricular, independientemente del grado de dilatación ventricular. Por otro lado, la relación lineal entre la dilatación auricular derecha y el valor cuantitativo del FTDA, apoya la hipótesis del patrón primario/secundario de distribución bimodal.

3. El análisis de los factores determinantes de la presencia de dilatación auricular ha mostrado que la cuantificación del FTDA, junto con el grado de insuficiencia tricuspídea, explica en buena parte el grado de dilatación auricular derecha y, en menor grado, su función estimada mediante strain.

CONCLUSIONES

4. Aún a falta de estudios invasivos, nuestro estudio contribuye a esclarecer el significado del FTDA y permite conocer con mayor detalle la fisiopatología de la adaptación ventricular derecha a las diferentes situaciones de sobrecarga.

Independientemente del método utilizado (ETT o RM), la cuantificación del FTDA, en contraposición con la definición de patrón restrictivo de “todo o nada” propuesta en la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha, ayuda a mejorar el conocimiento de la adaptación ventricular derecha a las distintas condiciones de sobrecarga. El análisis de la dilatación auricular nos ha permitido aportar más datos confirmatorios de la existencia de un patrón restrictivo primario, con escasa dilatación ventricular y claramente diferenciado del patrón restrictivo secundario en el contexto de dilatación VD severa.

En el patrón restrictivo primario con valores superiores de FTDA, las presiones telediastólicas de VD serían más altas. En el patrón restrictivo secundario se requieren más estudios para establecer si la presencia de FTDA se debe al incremento de PTDVD o a una PAPd anormalmente baja. El leve incremento de PTDVD que suele acompañar a los pacientes con IP severa de larga evolución contribuye a la excelente tolerancia clínica, pero también puede asociarse a cambios morfológicos y funcionales de la aurícula derecha. La dilatación auricular derecha podría constituir un marcador pronóstico en las CC reparadas que alcanzan la edad adulta. En este sentido, el estudio del funcionalismo y dilatación auricular creemos que merece mayor atención.

8 LIMITACIONES

La principal limitación del estudio es la ausencia de datos invasivos hemodinámicos intracardíacos. La estabilidad clínica de la población a estudio y las posibles complicaciones derivadas de los estudios invasivos hicieron poco justificable su realización. Por otro lado, el número de CS estudiados mediante RM es limitado. Sin embargo, por la escasa variabilidad observada de los parámetros de RM entre los controles sanos, pensamos que un mayor tamaño de muestra no hubiera cambiado las conclusiones del estudio de forma significativa.

9 LÍNEAS DE FUTURO

Este estudio aporta mayor conocimiento en la valoración no invasiva de la presencia de flujo telediastólico anterógrado en la arteria pulmonar, como signo de alteración de la relajación en contraposición al fenómeno fisiológico. Sin duda el análisis concomitante de la valoración ya sea ecocardiográfica o mediante RM y el estudio invasivo podría arrojar mayor información en el campo de las CC. Se abre aquí una línea de investigación importante en esta población de pacientes adultos con CC que ya supera a los de edad pediátrica.

A nuestro criterio, el estudio de la dilatación y el funcionalismo auricular es fundamental en los pacientes con CC reparadas y que han alcanzado la edad adulta. Su estudio puede permitir en el futuro estratificar el riesgo de IC, y el estudio prospectivo del tamaño y del SGAD creemos puede arrojar información pronóstica.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease.. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (23):143-263.
2. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014; 130 (9):749-56.
3. Gilboa SM, Devine OJ, Kucik JE, Oster ME, Riehle-Colarusso T, Nembhard WN, Xu P, Correa A, Jenkins K, Marelli AJ. Congenital Heart Defects in the United States: Estimating the Magnitude of the Affected Population in 2010. *Circulation*. 2016; 134(2):101-9.
4. Therrien J, Siu S, McLaughlin P, Liu P., Williams W, Webb G. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: are we operating too late? *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36 (5):1670-1675.
5. Oosterhof T, van Straten A, Vliegen H, Meijboom F, van Dijk A, Spijkerboer A., et al. Preoperative Thresholds for Pulmonary valve replacement in patients with corrected Tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007; 116(5): 545-551.
6. Geva T, Gauvreau K, Powell A, Cecchin F, Rhodes J, Geva J, Del Nido P. Randomized Trial of Pulmonary Valve Replacement With and Without Right Ventricular Remodeling Surgery. *Circulation*. 2010; 122 [suppl 1]:S201–S208.
7. Frigiola A, Tsang V, Bull C, Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Mist B, Walker F, van Doorn, C, Bonhoeffer P, Taylor A. Biventricular Response After Pulmonary Valve Replacement for Right Ventricular Outflow Tract Dysfunction. *Circulation*. 2008; 118 [suppl 1]:S182–S190.

8. Lee H , Yang Min Kim, , Chang-Ha Lee, Jae Gun Kwak, Chun Soo Park, , Jin Young Song, Woo-Sup Shim, Eun Young Choi, ,Sang Yun Lee, Jae Suk Baek . Outcomes of Pulmonary Valve Replacement in 170 Patients With Chronic Pulmonary Regurgitation After Relief of Right Ventricular Outflow Tract Obstruction.Implications for Optimal Timing of Pulmonary Valve Replacement. J Am Coll Cardiol 2012; 60(11): 1005-14.
9. Ferraz-Cavalcanti PE, Barros Oliveira Sá MP, Santos CA, Esmeraldo IM, de Escobar RR, de Menezes AM,de Azevedo Junior OM,de Vasconcelos Silva FP,de Albuquerque Lins RF, Lima RC. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies. J Am Coll Cardiol.2013; 62(23):2227-43.
10. Kim YY, Ruckdeschel E. Approach to residual pulmonary valve dysfunction in adults with repaired tetralogy of Fallot. Heart. 2016; 102(19):1520.-
11. Harrild DM, Berul CI, Cecchin F, Geva T, Gauvreau K, Pigula F, Walsh EP. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact on survival and ventricular tachycardia. Circulation. 2009; 119(3):445-51.
12. Villafañe J, Feinstein JA, Jenkins KJ, Vincent RN, Walsh EP, Dubin AM, Geva T, Towbin JA, Cohen MS, Fraser C, Dearani J, Rosenthal D, Kaufman B, Graham TP Jr. Hot topics in tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(23):2155-66.
13. Gallego P, Gonzalez AE, Sanchez-Recalde A, Peinado R, Polo L, Gomez-Rubin C, Lopez-Sendon JL,Oliver JM. Incidence and predictors of sudden cardiac arrest in adults with congenital heart defects repaired before adult life. Am J Cardiol. 2012; 110(1):109-17.
- 14.Orwat S, Diller GP, Kempny A, Radke R, Peters B, Kühne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy KO, Beerbaum P, Sarikouch S, Baumgartner H; Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. Heart. 2016; 102(3):209-15.

15. Dragulescu A, Friedberg MK. A tale of two ventricles: ventricular-ventricular interactions and LV dysfunction after surgical repair of Tetralogy of Fallot. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15(5):498-9.
16. Diller GP, Kempny A, Liodakis E, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Uebing A, Orwat S, Dimopoulos K, Swan L, Li W, Gatzoulis MA, Baumgartner H. Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2012; 125(20): 2440-6.
17. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1675–1680.
18. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez AE, Garcia-Hamilton D, Avila P, Yotti R, Ferreira I, Fernandez-Aviles F. Risk factors for excess mortality in adults with congenital heart diseases. *Eur Heart J*. 2017; 38(16):1233-1241.
19. Wald RM, Valente AM, Gauvreau K, Babu-Narayan SV, Assenza GE, Schreier J, Gatzoulis MA, Kilner PJ, Koyak Z, Mulder B, Powell AJ, Geva T. Cardiac magnetic resonance markers of progressive RV dilation and dysfunction after tetralogy of Fallot repair. *Heart* 2015; 101(21):1724-30.
20. Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JC, Smith GC, Tat T, Pennell DJ, Gatzoulis MA. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(11):2044-52.
21. Bhat M, Mercer-Rosa L, Fogel MA, Harris MA, Paridon SM, McBride MG, Shults J, Zhang X, Goldmuntz E. Longitudinal changes in adolescents with TOF: implications for care. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(3):356-363.
22. Cuypers JA, Menting ME, Konings EE, Opić P, Utens EM, Helbing WA, Witsenburg M, van den Bosch AE, Ouhous M, van Domburg RT, Rizopoulos D,

Meijboom FJ, Boersma E, Bogers AJ, Roos-Hesselink JW. Unnatural history of tetralogy of Fallot: prospective follow-up of 40 years after surgical correction. *Circulation*. 2014; 130(22):1944-53.

23.Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, Babu-Narayan SV, Schreier J, Gatzoulis MA, Groenink M, Inuzuka R, Kilner PJ, Koyak Z, Landzberg MJ, Mulder B, Powell AJ, Wald R, Geva T. Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort. *Heart*. 2014; 100(3):247-53.

24.Sherif F, Nagueh, Otto A, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H,Edvardsen T,Flachskampf FA, Gillebert TC,Klein AL,Lancellotti P,Marino P,Oh JK,Alexandru Popescu B,Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left ventricular Diastolic Guidelines 2016. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17(12):1321-1360.

25.Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(7):685-713.

26.Aboulhosn JA, Lluri G, Gurvitz MZ, Khairy P, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Earing MG, Opotowsky AR, Lui G, Gersony DR, Cook S, Child J, Ting J, Webb G, Landzberg M, Broberg CS; Left and right ventricular diastolic function in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Can J Cardiol*. 2013; 29 (7):866-72.

27.Frigiola A, Giardini A, Taylor A, Tsang V, Derrick G, Khambadkone S, Walker F, Cullen S, Bonhoeffer P, Marek J. Echocardiographic assessment of diastolic biventricular properties in patients operated for severe pulmonary regurgitation and association with exercise capacity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.2012; 13(8):697-702.

28. Tsutsui RS, Borowski A, Tang WH, Thomas JD, Popović ZB. Precision of echocardiographic estimates of right atrial pressure in patients with acute decompensated heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(10):1072-1078
29. Beigel R, Cercek B, Luo H, Siegel RJ. Noninvasive evaluation of right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013; 26(9):1033-42.
30. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, Ronan A, Shah D, Vasaiwala S, Kirkpatrick JN, Spencer KT. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20 (7):857-61
31. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation* 1996; 93(6):1160-9.
32. Fadel BM, Mohty D, Husain A, Alassas K, Echahidi N, Dahdouh Z, Di Salvo G. Spectral Doppler of the Hepatic Veins in Rate, Rhythm, and Conduction Disorders. *Echocardiography.* 2016; 33 (1):136-40.
33. Apitz, C Latus H, Binder W, Uebing A, Seeger A, Bretschneider C, Sieverding L, Hofbeck M. Impact of restrictive physiology on intrinsic diastolic right ventricular function and lusitropy in children and adolescents after repair of tetralogy of Fallot. *Heart* 2010; 96 (22):1837-1841.
34. Lam YY, Kaya MG, Goktekin O, Gatzoulis MA, Li W, Henein MY. Lam YY, Kaya MG, Goktekin O, Gatzoulis MA, Li W, Henein MY. Restrictive right ventricular physiology: its presence and symptomatic contribution in patients with pulmonary valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(15):1491-7.
35. Massoud I, Botros N, Yehia A, Abdelghafoor H, Donya M, Samir A, Serag H, Mohamed E. Restrictive right ventricular performance assessed by cardiac magnetic resonance after balloon valvuloplasty of critical pulmonary valve stenosis. *Cardiol Young.* 2016; 26(3):556-68.

BIBLIOGRAFÍA

36. Kisanuki A, Tei C, Otsuji Y, Natsugoe K, Natsugoe Y, Arima S, Tanaka T. Doppler echocardiographic documentation of diastolic pulmonary artery forward flow. *Am J Cardiol* 1987;59 (6) :711-13.

37. Redington AN, Penny D, Rigby ML, Hayes A. Antegrade diastolic pulmonary artery flow as a marker of right ventricular restriction after complete repair of pulmonary atresia with intact ventricular septum and critical pulmonary valve stenosis. *Cardiol Young*. 1992; 2: 382-386.

38. Appleton C, Hatle L, Popp R. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *JACC* 1988 ; 11(4):757-68.

39. Wann LS, Weyman AE, Dillon JC, Feigenbaum H. Premature pulmonary valve opening. *Circulation*. 1977; 55 (1):128-133.

40. Weyman AE, Dillon JC, Feigenbaum H, Chang S. S. Echocardiographic patterns of pulmonic valve motion with pulmonary hypertension. *Circulation*. 1974; 50(5):905-10.

41. Gibbs J, Wilson N, Witsenburg M, Williams G, Goldberg S. Diastolic Forward Blood Flow in the Pulmonary Artery Detected by Doppler Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6 (6):1322-8.

42. Eroğlu AG, Sarioğlu A. Diastolic forward blood flow in the pulmonary arteries of normal children: a Doppler echocardiographic study. *Turk J Pediatr*. 2001; 43(1):52-4.

43. Cullen S, Shore D, Redington A. Characterization of right ventricular diastolic performance after complete repair of Tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts slow postoperative recovery. *Circulation* 1995; 91 (6):1782-9.

44. Chaturvedi R, Shore D, Lincoln C, Mumby S, Kemp M, Brierly J, Petros A, Gutteridge J, Hooper J, Redington AN. Acute Right Ventricular Restrictive

Physiology After Repair of Tetralogy of Fallot. Association With Myocardial Injury and Oxidative Stress. *Circulation*. 1999; 100: 1540-1547.

45..Gatzoulis MA, MD; Clark A, Cullen S, Newman C, Redington AN. Right Ventricular Diastolic Function 15 to 35 Years After Repair of Tetralogy of Fallot. Restrictive Physiology Predicts Superior Exercise Performance. *Circulation*. 1995; 91(1775-1781).

46.Eroglu AG, Sarioglu A, Sarioglu T. Right ventricular diastolic function after repair of tetralogy of Fallot: its relationship to the insertion of a 'transannular' patch. *Cardiol Young*. 1999 (4):384-91.

47.Norgård G, Gatzoulis MA, Moraes F, Lincoln C, Shore DF, Shinebourne EA, Redington AN. Relationship between type of outflow tract repair and postoperative right ventricular diastolic physiology in tetralogy of Fallot. Implications for long-term outcome. *Circulation*. 1996; 94(12):3276-80.

48. Norgård G, Gatzoulis MA, Josen M, Cullen S, Redington AN. Does restrictive right ventricular physiology in the early postoperative period predict subsequent right ventricular restriction after repair of tetralogy of Fallot? *Heart*. 1998; 79(5):481-4.

49. Gatzoulis MA, Norgård G, Redington AN. Biventricular long axis function after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol*. 1998; 19(2):128-32.

50.Helbing W, Niezen A, LE CEssie S, Van der Geest R, Ottenkamp J. de Roos A. Right Ventricular diastolic function in children with pulmonary regurgitation After Repair of Tetralogy of Fallot: volumetric evaluation by magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1827-3.

51.Van Straten A, Vliegen H, Lamb H, Roes S, van der Wall E, MD,. Hazekamp M, de Roos A. Time Course of Diastolic and Systolic Function Improvement After Pulmonary Valve Replacement in Adult Patients With Tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1559-64.

BIBLIOGRAFÍA

52.van den Berg J, Wielopolski PA, Meijboom FJ, Witsenburg M, Bogers AJ, Pattynama PM, Helbing WA Diastolic function in repaired tetralogy of Fallot at rest and during stress: assessment with MR imaging. *Radiology*. 2007; 243(1):212-9.

53.Luijnenburg S Peters R van der Geest R, Moelker A, Roos-Hesselink J, de Rijke Y, Mulder B, Vliegen H, Helbing W. Abnormal right atrial and right ventricular diastolic function relate to impaired clinical condition in patients operated for tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2013; 167(3):833-9.

54.Samyn MM, Kwon EN, Gorentz JS, Yan K, Danduran MJ, Cava JR, Simpson PM, Frommelt PC, Tweddell JS. Restrictive versus nonrestrictive physiology following repair of tetralogy of Fallot: is there a difference?. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;(7):746-55.

55.Lu JC, Cotts TB, Agarwal PP, Attili AK, Dorfman AL. Relation of right ventricular dilation, age of repair, and restrictive right ventricular physiology with patient-reported quality of life in adolescents and adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2010;106 (12):1798–802.

56.Munkhammar P, Carlsson M, Arheden H, Pesonen E. Restrictive right ventricular physiology after tetralogy of Fallot repair is associated with fibrosis of the right ventricular outflow tract visualized on cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14 (10):978-85.

57.Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlouros PA, Khan M, Ho SY, Pennell DJ, Gatzoulis MA. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of Fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation*. 2006 ;113 (3):405-13.

58.Geva T. Diffuse Myocardial Fibrosis in Repaired Tetralogy of Fallot. Linking Pathophysiology and Clinical Outcomes. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006184.

59. Munkhammar P, Jögi P, de Leval M, Elliott M, Norgård G. Early age at repair prevents restrictive right ventricular (RV) physiology after surgery for tetralogy of Fallot (TOF): diastolic RV function after TOF repair in infancy. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32 (4):1083-7.
60. Mertens L. Echocardiographic assessment of the right ventricle in: Friedberg, Mark K., Redington, Andrew N. (eds) *Right Ventricular Physiology, Adaptation and Failure in Congenital and Acquired Heart Disease*. Springer 2018. páginas: 99-101.
61. Vukomanović V, Stajević M, Jovanović I, Kosutić J, Sehić I, Milovanović V. Echocardiographic analysis of the subtypes of right ventricular restrictive physiology in surgically treated patients with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2006; 16(6):549-55.
62. Lee W, Yoo SJ, Roche SL, Kantor P, van Arsdell G, Park EA, Redington A, Grosse-Wortmann L. Determinants and functional impact of restrictive physiology after repair of tetralogy of Fallot: new insights from magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2013; 167(4):1347-53.
63. Pijuan-Domenech A, Pineda V, Castro MA, Sureda-Barbosa C, Ribera A, Cruz LM, Ferreira-Gonzalez I, Dos-Subirà L, Subirana-Domènech T, Garcia-Dorado D, Casaldàliga-Ferrer J. Pulmonary valve replacement diminishes the presence of restrictive physiology and reduces atrial volumes": a prospective study in Tetralogy of Fallot patients.. *Int J Cardiol*. 2014; 177(1):261-5.
64. Heng EL, Gatzoulis MA, Uebing A, Sethia B, Uemura H, Smith GC, Diller GP, McCarthy KP, Ho SY, Li W, Wright P, Spadotto V, Kilner PJ, Oldershaw P, Pennell DJ, Shore DF, Babu-Narayan SV. Immediate and Midterm Cardiac Remodeling After Surgical Pulmonary Valve Replacement in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot: A Prospective Cardiovascular Magnetic Resonance and Clinical Study. *Circulation*. 2017; 136(18):1703-1713.

65. Mercer-Rosa L, Fogel MA, Paridon SM, Rychik J, Yang W, Goldmuntz E. Revisiting the End-Diastolic Forward Flow (Restrictive Physiology) in Tetralogy of Fallot: An Exercise, Echocardiographic, and Magnetic Resonance Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018. doi [10.1016/j.icmg.2018.01.008](https://doi.org/10.1016/j.icmg.2018.01.008).
66. Kutty S, Valente AM, White MT, Hickey K, Danford DA, Powell AJ, Geva T. Usefulness of Pulmonary Arterial End-Diastolic Forward Flow Late After Tetralogy of Fallot Repair to Predict a "Restrictive" Right Ventricle. *Am J Cardiol*. 2018; 121(11):1380-1386.
67. Mori Y, Murakami T, Inoue N, Kaneko S, Nakashima Y, Koide M. Is the presence of end-diastolic forward flow specific for restrictive right ventricular physiology in repaired tetralogy-of-Fallot? *Int J Cardiol*. 2017; 240:187-193.
68. Gaynor SL, Maniar HS, Bloch JB, Steendijk P, Moon MR. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right ventricular pressure overload. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):212-8.
69. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, De Sousa C, Kacharava G, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15 (6):680-90.
70. Grünig E, Henn P, D'Andrea A, Claussen M, Ehlken N, Maier F, Naeije R, Nagel C, Prange F, Weidenhammer J, Fischer C, Bossone E. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6 (1):117-24.
71. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jöbsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(7):1214-9.

72. Mocerri P, Dimopoulos K, Liodakis E, Germanakis I, Kempny A, Diller GP, Swan L, Wort SJ, Marino PS, Gatzoulis MA, Li W. Echocardiographic predictors of outcome in Eisenmengersyndrome. *Circulation*.2012; 126 (12):1461-8.
73. Bonello B, Kempny A, Uebing A, Li W, Kilner P, Diller GP, Pennell D, Shore D, Ernst S, Gatzoulis MA, Babu-Narayan S. Right atrial area and right ventricular outflow tract akinetic length predict sustained tachiarhythmia in repaired Tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2013; 168 (4): 3280-6.
74. Roca-Luque I, Rivas-Gándara N, Dos-Subirà L, Francisco-Pascual J, Pérez-Rodon J, Pijuan-Domenech A, Subirana MT, Miranda B, Santos Ortega A, Casaldàliga Ferrer J, García-Dorado García D, Moya-Mitjans A. Intra-atrial-re-entrant tachycardia in patients with-congenital heart disease: factors associated with-disease-severity. *Europace*. 2017 doi: 10.1093/europace/eux180.
75. Seslar S, Robinson M. Understanding sudden death risk in tetralogy of Fallot: from bedside to bench. *Heart*. 2017;103 (5):333-334.
76. Drago F, Pazzano V, Di Mambro C, Russo MS, Palmieri R, Silvetti MS, Giannico S, Leonardi B, Amodeo A, Di Ciommo VM. Role of right ventricular three-dimensional electroanatomic voltage mapping for arrhythmic risk stratification of patients with corrected tetralogy of Fallot or other congenital heart disease involving the right ventricular outflow tract. *Int J Cardiol*. 2016; 222:422-9.
77. Raissadati A, Nieminen H, Haukka J, Sairanen H, Jokinen E. Late Causes of Death After Pediatric Cardiac Surgery: A 60-Year Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(5):487-98.
78. Sabate-Rotes A, Connolly HM, Warnes CA, Ammash NM, Phillips SD, Dearani JA, Schaff HV, Burkhardt HM, Hodge DO, Asirvatham SJ, McLeod CJ. Ventricular arrhythmia risk stratification in patients with tetralogy of Fallot at the time of pulmonary valve replacement. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015; 8 (1):110-6.

79. Alonso P, Andrés A, Rueda J, Buendía F, Igual B, Rodríguez M, Osa A, Arnau MA, Salvador A. Value of the Electrocardiogram as a Predictor of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Chronic Right Ventricular Volume Overload. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68(5):390-7.

80. Bokma JP, Winter MM, Vehmeijer JT, Vliegen HW, van Dijk AP, van Melle JP, Meijboom FJ, Post MC, Zwinderman AH, Mulder BJ, Bouma BJ. QRS fragmentation is superior to QRS duration in predicting mortality in adults with tetralogy of Fallot. *Heart*. 2017; 103(9):666-671.

81 Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet*. 2000;356 (9234):975-81.

82. Ávila P, Oliver JM, Gallego P, González-García A, Rodríguez-Puras MJ, Cambronero E, Ruiz-Cantador J, Campos A, Peinado R, Prieto R, Sarnago F, Yotti R, Fernández-Avilés F. Natural History and Clinical Predictors of Atrial Tachycardia in Adults With Congenital Heart Disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* .2017; 10(9). doi: 10.1161/CIRCEP.117.005396.

83. Roos-Hesselink J, Perloth MG, McGhie J, Spitaels S. Atrial arrhythmias in adults after repair of tetralogy of Fallot. Correlations with clinical, exercise, and echocardiographic findings. *Circulation*. 1995; 91(8):2214-9.

84. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opatowsky AR, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Earing MG, Lui G, Gersony DR, Cook S, Ting JG, Nickolaus MJ, Webb G, Landzberg MJ, Broberg CS. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired Tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation*. 2010;122 (9):868-75.

86. Cuypers JA, Menting ME, Opić P, Utens EM, Helbing WA, Witsenburg M, van den Bosch AE, van Domburg RT, Baart SJ, Boersma E, Meijboom FJ, Bogers AJ,

Roos-Hesselink JW .The unnatural history of pulmonary stenosis up to 40 years after surgical repair. *Heart*. 2017; 103(4):273-279.

85 Nielsen EA, Hjortdal VE. Surgically treated pulmonary stenosis: over 50 years of follow-up. *Cardiol Young*. 2016 ; 26(5):860-6.

87. Zdradzinski MJ, Qureshi AM, Stewart R, Pettersson G, Krasuski RA. Comparison of long-term postoperative sequelae in patients with tetralogy of Fallot versus isolated pulmonic stenosis. *Am J Cardiol*. 2014; 114(2):300-4

88. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Piérard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications *Heart*. 2011; 97 (23):1982-9.

89. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; 2 (1):10-5.

90. Darsaklis K, Dickson ME, Cornwell W 3rd, Ayers CR, Torres F, Chin KM, Matulevicius S. Right atrial emptying fraction non-invasively predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016; 32 (7):1121-30.

91. Baggen VJM, Schut AW, Cuypers JAAE, Witsenburg M, Boersma E, van den Bosch AE, Roos-Hesselink JW. Prognostic value of left atrial size and function in adults with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol*. 2017; 236:125-131

92. Riesenkampff E, Al-Wakeel N, Kropf S, Stamm C, Alexi-Meskishvili V, Berger F, Kuehne T. Surgery impacts right atrial function in tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147 (4):1306-11.

93. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 2016; 37 (15):1196-207.

BIBLIOGRAFÍA

94. Hewing B, Theres L, Spethmann S, Stangl K, Dreger H, Knebel F. Left atrial strain predicts hemodynamic parameters in cardiovascular patients. *Echocardiography*. 2017; 34(8):1170-1178.
95. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, Bernazzali S, Maccherini M. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010; 8:14.
96. Montserrat S, Gabrielli L, Bijnens B, Borràs R, Berruezo A, Poyatos S, Brugada J, Mont L, Sitges M. Left atrial deformation predicts success of first and second percutaneous atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2015;12(1):11-8.
97. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, Falces C, Duchateau N, Perez-Villa F, Bijnens B, Sitges M. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(1):62-7.
98. Pagola J, González-Alujas T, Flores A, Muchada M, Rodríguez-Luna D, Seró L, Rubiera M, Boned S, Ribó M, Álvarez-Sabin J, Evangelista A, Molina CA. Left atrial strain is a surrogate marker for detection of atrial fibrillation in cryptogenic strokes. *Stroke*. 2014 ;45 (8):164-6.
99. Sanchis L, Montserrat S, Obach V, Cervera Á, Chamorro Á, Vidal B, Mas-Stachurska A, Bijnens B, Sitges M. Left Atrial Function Is Impaired in Some Patients With Stroke of Undetermined Etiology: Potential Implications for Evaluation and Therapy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(7):650-6.
100. Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, van Zwet EW, Delgado V, Schalij MJ, Atsma DE, Bax JJ, Marsan NA. Global Longitudinal Strain and Left Atrial Volume Index Provide Incremental Prognostic Value in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10 (7).

- 101 Querejeta Roca G, Claggett B, Solomon SD, Shah AM. Right Atrial Function in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8(11): doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003521.
102. Teixeira R, Monteiro R, Garcia J, Baptista R, Ribeiro M, Cardim N, Gonçalves L. The relationship between tricuspid regurgitation severity and right atrial mechanics: a speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015; 31(6):1125-3.
- 103 Nemes A, Havasi K, Domsik P, Kalapos A, Forster T. Evaluation of right atrial dysfunction in patients with corrected tetralogy of Fallot using 3D speckle-tracking echocardiography. Insights from the CSONGRAD Registry and MAGYAR-Path Study. *Herz*. 2015; 40(7):980-8.
104. Hou J, Yu HK, Wong SJ, Cheung YF. Atrial mechanics after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Echocardiography* 2015; 32(1):126-34.
105. To AH, Lai CT, Wong SJ, Cheung YF. Right Atrial Mechanics Long-Term after Biventricular Repair of Pulmonary Atresia or Stenosis with Intact Ventricular Septum. *Echocardiography*. 2016; 33(4):586-95.
106. Timóteo AT, Branco LM, Rosa SA, Ramos R, Agapito AF, Sousa L, Galrinho A, Oliveira JA, Oliveira MM, Ferreira RC. Usefulness of right ventricular and right atrial two-dimensional speckle tracking strain to predict late arrhythmic events in adult patients with repaired Tetralogy of Fallot. *Rev Port Cardiol*. 2017; 36(1):21-29.
107. Kutty S, Shang Q, Joseph N, Kowallick JT, Schuster A, Steinmetz M, Danford DA, Beerbaum P, Sarikouch S. Abnormal right atrial performance in repaired tetralogy of Fallot: A CMR feature tracking analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 248:136-142.
108. Abd El Rahman M, Raedle-Hurst T, Rentzsch A, Schäfers HJ, Abdul-Khaliq H. Assessment of inter-atrial, inter-ventricular, and atrio-ventricular interactions in

tetralogy of Fallot patients after surgical correction. Insights from two-dimensional speckle tracking and three-dimensional echocardiography. *Cardiol Young*. 2015; 25(7):1254-62.

109. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 (7):611-44.

110. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 ; 16 (3):233-70.

111. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Sherman S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017(4):303-371.

112. Awasthy N, Bhatt C, Iyer KS. Pandiastolic antegrade flow in patient with severe right ventricle to pulmonary artery conduit stenosis: An interesting phenomenon. *Ann Pediatr Cardiol*. 2016; 9(1):82-4.

113. Blanchart K, Buklas D, Labombarda F. Restrictive Physiology of Right Ventricle after Ross Procedure. *Echocardiography*. 2016; 33(1):162-3.

114. Babu-Narayan SV, Uebing A, Davlouros PA, Kemp M, Davidson S, Dimopoulos K, Bayne S, Pennell DJ, Gibson DG, Flather M, Kilner PJ, Li W, Gatzoulis MA. Randomised trial of ramipril in repaired tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation: the APPROPRIATE study (Ace inhibitors for Potential PRevention Of the deleterious effects of Pulmonary Regurgitation In Adults with repaired Tetralogy of Fallot). *Int J Cardiol.* 2012; 154(3):299-305.
115. Bokma JP, Winter MM, van Dijk AP, Vliegen HW, van Melle JP, Meijboom F, Post MC, Berbee JK, Boekholdt SM, Groenink M, Zwinderman AH, Mulder BJM, Bouma BJ. Effect of Losartan on RV Dysfunction: Results from the Double-Blind, Randomized REDEFINE Trial in Adults with Repaired Tetralogy of Fallot. *Circulation.* 2018; 137(14):1463-1471.
116. Addetia K, Sebag IA, Marelli A, Do DH, Afilalo J, Martucci G, Therrien J. Right ventricular end-diastolic wall stress: does it impact on right atrial size, and does it differ in right ventricular pressure vs volume loading conditions? *Can J Cardiol.* 2013; 29(7):858-65
117. Grünig E, Henn P, D'Andrea A, Claussen M, Ehlken N, Maier F, Naeije R, Nagel C, Prange F, Weidenhammer J, Fischer C, Bossone E. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(1):117-24.
118. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left Atrial Size Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(12):2357-63.
119. Hoit BD. Left Atrial Size and Function Role in Prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:493–505.
120. Ueda A, Adachi I, McCarthy KP, Li W, Ho SY, Uemura H. Substrates of atrial arrhythmias: histological insights from patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013; 168 (3):2481.

121 Bokma JP, de Wilde KC, Vliegen HW, van Dijk AP, van Melle JP, Meijboom FJ, Zwinderman AH, Groenink M, Mulder BJM, Bouma BJ. Value of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Noninvasive Risk Stratification in Tetralogy of Fallot. *JAMA Cardiol.* 2017; 2(6):678-683.

122. Do DH, Therrien J, Marelli A, Martucci G, Afilalo J, Sebag IA. Right atrial size relates to right ventricular end-diastolic pressure in an adult population with congenital heart disease. *Echocardiography.* 2011; 28(1):109-16.

123. Woudstra OI, Bokma JP, Winter MM, Kiès P, Jongbloed MRM, Vliegen HW, Groenink M, Meijboom FJ, Mulder BJM, Bouma BJ. Clinical course of tricuspid regurgitation in repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2017; 243:191-193.

124. Bokma JP, Winter MM, Oosterhof T, Vliegen HW, van Dijk AP, Hazekamp MG, Koolbergen DR, Groenink M, Mulder BJ, Bouma BJ. Severe tricuspid regurgitation is predictive for adverse events in tetralogy of Fallot. *Heart.* 2015;101(10):794-9.

125. Bhave NM, Visovatti SH, Kulick B, Koliás TJ, McLaughlin VV. Right atrial strain is predictive of clinical outcomes and invasive hemodynamic data in group 1 pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017; 33(6):84.

126. Liao JN, Chao TF, Kuo JY, Sung KT, Tsai JP, Lo CI, Lai YH, Su CH, Hung CL, Yeh HI, Chen SA. Age, Sex, and Blood Pressure-Related Influences on Reference Values of Left Atrial Deformation and Mechanics From a Large-Scale Asian Population. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(10).