



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Valor pronóstico de la función del ventrículo derecho
tras el implante de una prótesis aórtica percutánea

Prognostic value of right ventricular function in patients
undergoing transcatheter aortic valve replacement

Autor

Gabina Oronoz Saz

Directoras

Georgina Fuertes Ferre

Ainhoa Pérez Guerrero

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología
Curso 2021-2022

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	6
<i>TAVI EN LA ACTUALIDAD</i>	6
Estenosis aórtica	6
Indicaciones de sustitución valvular	7
Procedimiento y complicaciones	8
Resultados-seguimiento TAVI/cirugía.....	11
<i>DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA EN LOS PACIENTES TAVI</i>	14
OBJETIVOS	17
<i>OBJETIVO PRINCIPAL</i>	17
<i>OBJETIVO SECUNDARIO</i>	17
HIPÓTESIS	17
MÉTODOS	18
<i>DEFINICIÓN DE LA MUESTRA ESTUDIADA</i>	18
<i>DISEÑO</i>	18
<i>VARIABLES RECOGIDAS</i>	18
<i>CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES</i>	21
<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	21
RESULTADOS.....	22
<i>CARACTERÍSTICAS BASALES</i>	22
<i>PARÁMETROS HEMODINÁMICOS PRE-TAVI</i>	23
<i>VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO</i>	24
<i>PARÁMETROS HEMODINÁMICOS POST-TAVI</i>	25
<i>EVENTOS</i>	26
DISCUSIÓN.....	28
<i>CARACTERÍSTICAS BASALES</i>	28
<i>VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS Y HEMODINÁMICAS PRE-TAVI</i>	30
<i>VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO</i>	31
<i>VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS Y HEMODINÁMICAS POST-TAVI</i>	31
<i>EVENTOS</i>	33
<i>LIMITACIONES</i>	35
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	37

RESUMEN

Introducción: la disfunción del ventrículo derecho (RVD) en pacientes que presentan estenosis aórtica severa se relaciona con una mayor probabilidad de peores resultados a largo plazo tras el implante de una prótesis aórtica percutánea (TAVI). El objetivo de este trabajo es estudiar la asociación entre la disfunción del ventrículo derecho con la aparición de eventos cardíacos mayores (mortalidad e insuficiencia cardíaca) tras la implantación.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, observacional y analítico de los pacientes consecutivos con estenosis aórtica intervenidos de forma percutánea desde enero de 2012 hasta diciembre de 2020. En este grupo de pacientes se determinó la existencia o no de disfunción ventricular derecha previa al procedimiento, empleándose para ello el valor del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE \leq 17mm). Posteriormente, se registraron las variables durante el seguimiento.

Resultados: de 292 pacientes que formaron parte del estudio, 64 (21.9%) cumplían criterios diagnósticos de RVD previa al procedimiento. Los pacientes con disfunción ventricular derecha fueron más frecuentemente hombres (65.6% vs 46.5%) y fumadores o exfumadores (41.9% vs 23.2%). Tuvieron valores más altos en la escala EuroSCORE (9.1 ± 7.2 vs 5.3 ± 4.1) con mayor prevalencia de fibrilación auricular (55.6% vs 32.4%), cirugía valvular previa (20.3% vs 4.4%) y valores menores de FEVI (48.4 ± 15.2 vs 58 ± 11.2) y del gradiente medio transaórtico (41.1 ± 13.6 vs 50.1 ± 13.9 mmHg). Asimismo, tuvieron cifras superiores en la medición de la presión arterial pulmonar (49.8 ± 18.3 vs 42 ± 13.3 mmHg) en comparación con el grupo de pacientes con normofunción del VD. Las variables del procedimiento y las complicaciones fueron similares en ambos grupos. Se produjo una normalización de la función ventricular derecha tras la TAVI en el 50.8% de pacientes con disfunción previa. La necesidad de ingreso por insuficiencia cardíaca en el seguimiento fue más frecuente en pacientes con disfunción de VD (29.7% vs 13.3%, p 0.004), observándose también una mayor tasa de mortalidad en dicho grupo (29.7% vs 19.1%, p 0,084). Se observó un gradiente pronóstico para la necesidad de reingreso por

IC según la función ventricular previa y posterior a la TAVI, siendo peor en aquellos que no normalizaron la función o que empeoraron tras el procedimiento ($p < 0.01$).

Conclusiones: los pacientes con disfunción ventricular derecha en los que se realiza una TAVI tienen un riesgo mayor de reingreso por insuficiencia cardiaca y mayores tasas de mortalidad.

Palabras clave: estenosis aórtica (EAO), disfunción ventricular derecha (RVD), implante percutáneo de prótesis aórtica (TAVI), hipertensión pulmonar (HP)

ABSTRACT

Introduction: right ventricular dysfunction (RVD) in patients with severe aortic stenosis seems to increase the risk of worse long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement (TAVR). The purpose of this study was to investigate the association between RVD at baseline and the prognosis after TAVR (readmission for heart failure and death).

Methods: A cohort study was conducted. Consecutive patients undergoing TAVR from January 2012 to December 2020 were included and analysed depending on the right ventricular function prior to the procedure. RVD was assessed using tricuspid annular plane systolic excursion (≤ 17 mm). Clinical and follow-up characteristics were recorded.

Results: of 292 patients who underwent TAVR, 64 (21.9%) met the criteria for RVD at baseline. Patients with RVD undergoing TAVR were significantly more often male (65.6% vs 46.5%) and smokers or former smokers (41.9% vs 23.2%). They had significantly a higher EuroSCORE risk score (9.1 ± 7.2 vs 5.3 ± 4.1) with greater prevalence of atrial fibrillation (55.6% vs 32.4%), previous heart valve surgery (20.3% vs 4.4%), less left ventricular ejection fraction (48 ± 15 vs 58 ± 11), lower aortic valve mean gradient (41 ± 13 vs 50.1 ± 13.9 mmHg) and higher estimated pulmonary artery pressure (49.8 ± 18.3 vs 42 ± 13.3 mmHg) compared with patients with preserved RV function. Procedural characteristics and complications were similar in both groups. Normalization of right ventricular function after TAVR was found in 50.8% of patients with RVD at baseline. Readmission for heart failure during the follow-up was more common in patients with RVD at baseline (29.7% vs 13.3%, $p = 0.004$), also observing a higher trend in terms of

mortality (29.7% vs 19.1%, p 0,084). A prognostic gradient was observed for the need for readmission for HF according to pre- and post-TAVI ventricular function, being worse in those who did not normalise function or who worsened it after the procedure (p<0.01).

Conclusions: patients with RVD undergoing TAVR had an increased risk of readmission for heart failure and a higher trend in mortality.

Keywords: Aortic stenosis (AoS), right ventricular dysfunction (RVD), transcatheter aortic valve implantation (TAVR), pulmonary hypertension (PH).

INTRODUCCIÓN

TAVI EN LA ACTUALIDAD

Estenosis aórtica

La estenosis aórtica (EAo) es la lesión valvular primaria más frecuente en los países desarrollados. Su prevalencia está incrementándose debido al envejecimiento poblacional y actualmente se estima que afecta a aproximadamente un 6% de la población mayor de 65 años¹.

La causa más frecuente en la población de EAo es la degenerativa, que afecta fundamentalmente a personas ancianas y está asociada con el desarrollo de aterosclerosis, mientras que en personas jóvenes la causa más frecuente es la degenerativa sobre una válvula bicúspide.

La clínica suele comenzar a partir de la sexta década de vida, siendo típica la presencia de la triada clásica de angor, síncope de esfuerzo y disnea. Desde el momento en el que aparecen los síntomas, el pronóstico es sombrío si no se realiza tratamiento: se estima que la supervivencia se encuentra en torno a los 5 años tras la aparición de angor, 3 años si existe síncope y 2 años en situación de insuficiencia cardiaca².

Dado que la aparición de síntomas determina una supervivencia muy pobre, está indicada la intervención precoz en todos los pacientes siempre y cuando el tratamiento vaya a mejorar la calidad de vida y/o la supervivencia y el pronóstico de vida esperado sea mayor al año. En general, se indica el recambio valvular en aquellos pacientes sintomáticos con un gradiente transvalvular elevado y un área valvular pequeña. Existen casos, como por ejemplo los que presentan disfunción ventricular, que no necesariamente cumplen estas dos condiciones y se tienen en cuenta otros criterios. Además, también se plantea el recambio valvular en pacientes asintomáticos que tengan una estenosis aórtica muy severa o crítica.

En el tratamiento de la EAo, debemos distinguir una parte médica y otra intervencionista. El único tratamiento definitivo será el reemplazo de la válvula nativa por una prótesis. Antiguamente, la única alternativa existente era la cirugía de reemplazo valvular, sin embargo, desde 2002, existe una alternativa para la sustitución

valvular mínimamente invasiva conocida como TAVI (transcatheter aortic valve implantation) o TAVR (transcatheter aortic valve replacement). Este procedimiento se indicó inicialmente para aquellos pacientes con un riesgo muy elevado para la cirugía de reemplazo valvular y que por tanto tenían contraindicada la intervención; no obstante, con los grandes avances experimentados en las técnicas intervencionistas, la sustitución por vía percutánea cada vez está más extendida.

Indicaciones de sustitución valvular

Distinguimos dos grupos de pacientes a la hora de decidir la realización de un recambio valvular:

1. **Pacientes sintomáticos:** se recomienda la intervención en todos los pacientes que presenten sintomatología, debido al infausto pronóstico sin un tratamiento adecuado.

El procedimiento estaría fundamentalmente dirigido a aquellos pacientes sintomáticos con un gradiente transaórtico elevado (mayor o igual a 40 mmHg) independientemente de la FEVI y en pacientes que, aunque no tengan un gradiente elevado, presenten bajo gasto y una fracción de eyección reducida (FEVI<50%). La excepción serían aquellos pacientes a quienes el procedimiento no va a aportar ningún beneficio con respecto a su calidad de vida o al tiempo de supervivencia o en aquellos pacientes con patología grave y una esperanza de vida menor al año.

2. **Pacientes asintomáticos:** Se recomienda la intervención en aquellos pacientes con estenosis aórtica severa y FEVI reducida sin otro origen conocido y en aquellos pacientes asintomáticos en reposo que desarrollen síntomas o sufran caída de la presión arterial al realizar una prueba de esfuerzo. Además, se debe considerar en los pacientes con un área valvular muy reducida, válvula aórtica muy calcificada o valores elevados de marcadores de insuficiencia cardiaca. Los resultados sobre el recambio valvular en pacientes asintomáticos son controvertidos, por lo que se recomienda la revisión periódica cada 6 meses en aquellos pacientes asintomáticos que no presenten riesgo de padecer eventos adversos en el corto plazo.

Si los pacientes cumplen con los criterios necesarios para llevar a cabo el recambio valvular aórtico, deben ser evaluados de forma exhaustiva por un equipo multidisciplinar, “Heart Team”, quienes serán encargados de determinar si el paciente es o no un candidato apto, y, en caso afirmativo, qué tipo de intervención se debe recomendar realizar.

Esta decisión se debe tomar en base al riesgo previo del paciente (donde se incluyen la valoración de la función cardiaca, la existencia de enfermedad arterial coronaria, enfermedad renal o patología respiratoria graves o incapacitantes y antecedentes de ictus, etcétera) y los potenciales beneficios de las distintas intervenciones, siendo muy importante valorar si existe algún tipo de dificultad de acceso por vía femoral en caso de decidirse realizar una TAVI.

Por norma general, pacientes de menos de 75 años y con bajo riesgo quirúrgico serán candidatos para cirugía de recambio valvular quirúrgico; aquellos pacientes de más de 75 años o con alto riesgo quirúrgico, lo serán para TAVI.

El implante percutáneo de prótesis aórtica ha demostrado ser no inferior al recambio valvular aórtico quirúrgico en pacientes considerados de alto riesgo³ y de riesgo intermedio⁴. Recientemente, en el estudio PARTNER 3, ha mostrado su superioridad en aquellos pacientes de bajo riesgo (STS <4)⁵, en el end-point combinado de mortalidad por cualquier causa, accidente cerebrovascular y rehospitalización, a expensas principalmente de una menor tasa de rehospitalización⁶.

Por otra parte, estaría indicada la realización de TAVI en aquellos pacientes donde no sea posible llevar a cabo la sustitución valvular quirúrgica. Dentro de este grupo se incluyen: la aorta en porcelana, pacientes que hayan recibido previamente irradiación torácica, escoliosis graves o la mayoría de los casos con hipertensión pulmonar severa o con antecedentes de revascularización miocárdica quirúrgica⁶.

[Procedimiento y complicaciones](#)

A la hora de llevar a cabo la intervención es importante tener en cuenta la experiencia y las capacidades del equipo médico: como ocurre en todas las técnicas intervencionistas de alto riesgo, existe una relación inversamente proporcional entre el

número de intervenciones de recambio valvular transcatóter (TAVI) llevados a cabo en un hospital y el índice de mortalidad resultante⁷.

Previamente a la realización del procedimiento es necesario llevar a cabo las siguientes pruebas: analítica sanguínea completa (que incluya hemograma, bioquímica, función renal y coagulación), un electrocardiograma (ECG), un ecocardiograma transtorácico, una coronariografía y una angiotomografía computarizada (AngioTC) para una correcta evaluación de la morfología de la válvula y del anillo aórtico y para decidir cuál es la mejor vía de acceso. Por otra parte, de forma rutinaria, está recomendada la administración de profilaxis antibiótica con el objetivo doble de reducir la probabilidad de infección de la herida quirúrgica y reducir el riesgo de endocarditis. Además, también está indicada la anticoagulación con heparina no fraccionada y la colocación de un marcapasos temporal durante el procedimiento.

Existen dos tipos de prótesis valvulares: las de tipo expandible con balón y las auto expandibles. Desde la primera generación de prótesis hasta la actualidad, se han llevado a cabo múltiples avances tanto en el diseño como en la composición de las mismas y de los catéteres empleados. Estos avances han permitido facilitar la implantación del dispositivo y, en consecuencia, reducir el número de complicaciones asociadas al procedimiento⁸.

Actualmente, se considera el acceso por vía transfemoral de elección debido a su mayor seguridad con respecto al resto. Esa es la razón por la que más del 90% de los procedimientos TAVI se realicen de esta manera⁸. Para poder seleccionar esta vía de acceso es necesario hacer previamente un estudio de la accesibilidad, y para ello la prueba considerada de elección es el TAC con contraste, ya que nos permite el estudio del árbol vascular y los diámetros de los vasos femorales, así como identificar la existencia de tortuosidades arteriales o de calcificaciones vasculares importantes. En el caso de que esta vía no sea accesible, se seleccionará otra en función de las características anatómicas del paciente, de la experiencia del equipo que llevará a cabo el procedimiento y del tipo de prótesis que se vaya a utilizar. Dentro de éstas vías de acceso alternativas destacan la vía axilar, la transaórtica, la transapical y la transcarotidea.

La colocación de la prótesis valvular es un procedimiento de alta complejidad técnica que, por norma general, se lleva a cabo en pacientes con múltiples comorbilidades, por lo que deben existir los medios suficientes para solventar cualquier tipo de complicación que pueda aparecer a lo largo del mismo. El implante transfemoral se lleva a cabo de forma cada vez más simplificada y rápida: una sedación profunda, un único acceso femoral, monitorización únicamente fluoroscópica.... Este tipo de actuaciones más sencillas reducen la morbimortalidad, la estancia media hospitalaria y los costes sanitarios con un resultado igual de efectivo⁸.

Una vez se ha conseguido un correcto acceso vascular y una adecuada visualización del anillo valvular aórtico, se coloca la prótesis y se comprueba su posición con el fluoroscopio y con el ecocardiógrafo. Una vez ubicada, se debe comprobar si existe reflujo paravalvular, y, si este es significativo o se observan otras alteraciones (como una colocación inadecuada, bloqueo auriculoventricular...), está indicada la recolocación de la válvula siempre que sea posible⁷. Gracias a los grandes avances llevados a cabo en este campo, la incidencia de reflujo paravalvular severo (fracción de regurgitación mayor o igual a 30%) se ha reducido desde el 5-22% de las primeras series descritas al 0-5% actual⁸. Cuanto mayor sea la gravedad del reflujo, mayor será el riesgo de mortalidad de cualquier causa.

A pesar de ser considerado un procedimiento novedoso, los múltiples estudios que se han llevado a cabo han demostrado que se trata de una técnica eficaz y segura pero que no está exenta de complicaciones. Se estima que la incidencia de complicaciones graves se encuentra entre el 6 y 8% de los casos y se han asociado con una mayor duración del tiempo de hospitalización y un aumento de la mortalidad⁹. En relación con las complicaciones que ocurren durante el propio procedimiento, hay que prestar especial atención a aquellas derivadas de la vía de acceso como serían la lesión de vasos periféricos (disección arterial o la perforación de un vaso) y, por otra parte, las derivadas de la colocación de la prótesis (necesidad de una nueva prótesis, obstrucción de vasos coronarios, ruptura del anillo aórtico o lesiones en la válvula mitral, disección aórtica...). Aunque estas complicaciones son consideradas muy graves y acarrearán una elevada mortalidad, su incidencia es muy baja y, a medida que aumenta la especialización de los profesionales, se estima que continuará disminuyendo⁸.

Las complicaciones relacionadas con la técnica han ido reduciendo su incidencia, sin embargo, aquellas relacionadas con los trastornos de la conducción lejos de disminuir, se han incrementado¹⁰. La aparición de trastornos relacionados con la conducción eléctrica cardíaca está en estrecha relación con la proximidad anatómica entre el anillo valvular aórtico con el nódulo aurículo-ventricular (NAV) y la rama izquierda del haz de His. Durante la intervención, es posible que estas estructuras se lesionen en el momento en el que se coloca la válvula. Este fenómeno será más frecuente con el uso de válvulas auto expandibles, pues al desplegarse lo hacen con más fuerza. La lesión de estas estructuras puede dar lugar a la aparición de un bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de alto grado pudiendo requerir la colocación de un marcapasos definitivo. Con los modelos de válvulas empleados actualmente, la tasa de implante de marcapasos definitivo se encuentra alrededor de un 15% en las auto expandibles y aproximadamente la mitad (7%) en las expandibles con balón^{6,9}.

Los trastornos en la conducción pueden aparecer desde un inicio y en un porcentaje significativo de los pacientes permanecerán más allá del alta, dando lugar a un trastorno persistente de la actividad eléctrica del corazón.

Tras la colocación de una TAVI, es fundamental el seguimiento clínico de los pacientes con controles ecocardiográficos.

[Resultados-seguimiento TAVI/cirugía](#)

Tras la sustitución de la válvula aórtica estenosada, se produce una reducción de la presión sobre el ventrículo izquierdo, lo cual hace que mejore el perfil hemodinámico del paciente. La implantación de una TAVI ha demostrado mejorar la función ventricular izquierda en aquellos pacientes con disfunción sistólica y también ha demostrado reducir la hipertrofia del ventrículo¹¹.

En un estudio ecocardiográfico llevado a cabo en 95 pacientes tras la colocación de una TAVI se pudo observar como el área valvular logrado con la intervención era comparable al obtenido tras la cirugía de sustitución valvular^{11,12}.

En términos generales, las complicaciones vasculares, la necesidad de un marcapasos definitivo y el reflujo paravalvular son complicaciones que aparecen con mayor frecuencia tras la realización de TAVI que en la cirugía, y, por otro lado, el riesgo

de un sangrado grave, el fallo renal agudo y la aparición de fibrilación auricular son más probables tras la cirugía de recambio valvular. Además, los pacientes sometidos a TAVI presentan recuperaciones más rápidas, menos tiempo de estancia hospitalaria y una vuelta más rápida a su actividad diaria².

De forma más detallada, los resultados obtenidos en el seguimiento de ambos procedimientos son los siguientes^{8, 13}:

1. **Mortalidad por cualquier causa:** la tasa de mortalidad a 30 días desde el procedimiento se sitúa en 2.2% en pacientes de alto riesgo y en 1.6% en pacientes de riesgo intermedio en base a un meta-análisis llevado a cabo por Barbanti et al donde se incluyen 10.822 pacientes procedentes de 37 estudios sometidos a TAVI y considerados de riesgo alto o intermedio. En pacientes de muy alto riesgo y contraindicación para cirugía la tasa de supervivencia oscila entre el 20% y el 55%¹³.
2. **Ictus:** En el macroestudio de Barbanti et al, las tasas de ictus severo son de 2.6% en pacientes de alto riesgo y de 0.9% en pacientes de riesgo intermedio para el intervalo de 30 días post-TAVI. A pesar de que la probabilidad de sufrir un ictus es mayor tras TAVI que tras cirugía, no se vieron diferencias con respecto a ictus graves o discapacitantes entre ambos grupos¹³. El riesgo de ictus será mayor si se usan rutas de acceso alternativo en TAVI y si se emplean prótesis de tipo expansible con balón (aunque la incidencia se haya reducido con los nuevos dispositivos desarrollados).
3. **FA.** La aparición de fibrilación auricular tras la sustitución valvular es una complicación que aparece con mayor frecuencia tras la cirugía de recambio valvular. En un meta-análisis llevado a cabo en 13010 pacientes se pudo observar como la incidencia de FA de nueva aparición es significativamente mayor en los pacientes sometidos a cirugía que en aquellos en los que se realiza TAVI. En ambos grupos, la presencia de esta arritmia se asoció a un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares postoperatorios y a una mayor estancia hospitalaria, pero solo en el grupo TAVI se asoció a una mayor mortalidad¹⁴.

4. **Alteraciones en la conducción eléctrica y necesidad de marcapasos:** este tipo de complicación es especialmente frecuente cuando el procedimiento elegido es la TAVI frente a la cirugía. La alteración de la conducción más frecuente es la aparición de un bloqueo de rama izquierda. Esta complicación sobre todo debe vigilarse en aquellos pacientes que presenten un bloqueo de rama derecha de base, pues existe riesgo de bloqueo aurículo-ventricular completo o incluso de muerte súbita¹⁵. La presencia de un bloqueo de rama derecha se considera factor de riesgo independiente para la necesidad de un marcapasos definitivo¹⁶. Con las válvulas de primera generación, entre 4-65% de los pacientes acababa requiriendo un marcapasos definitivo, mientras que, con los nuevos dispositivos, esta incidencia se ha reducido a un 12-22%.
5. **Mejora funcional:** de forma general, se puede afirmar que independientemente del procedimiento elegido y el tipo de válvula empleada, existe una mejoría en el estado funcional (valorado con la escala NYHA) y en la calidad de vida de los pacientes sometidos a un recambio valvular. A la hora de comparar entre TAVI y cirugía, los pacientes cuyo recambio valvular se realizó por vía percutánea mostraron menos síntomas y una mejoría superior en la calidad de vida a corto plazo (30 días), pero, a largo plazo, se vio que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos¹³.
6. **Endocarditis:** el riesgo de endocarditis post-procedimiento es muy bajo tanto en TAVI como en cirugía⁸. Sin embargo, las características a la hora de identificarlo difieren de una intervención a otra, por lo que es importante saber identificarlas por la elevada morbilidad asociada al proceso. Cabe destacar que en endocarditis secundarias a TAVI es característico el engrosamiento de las valvas y el incremento del gradiente transvalvular, y no la formación de vegetaciones valvulares o la destrucción valvular como ocurre en las endocarditis secundarias a cirugía.
7. **Trombosis subclínica de la válvula:** la incidencia de trombosis valvular es sistemáticamente superior en pacientes post-TAVI que post-cirugía. Sin embargo, estos hallazgos no estaban asociados a ninguna sintomatología y se solucionaron tras unas semanas de tratamiento anticoagulante.

8. **Duración de la prótesis valvular:** El deterioro estructural de la válvula (SVD por sus siglas en inglés) se define como la presencia de anomalías en la estructura y movilidad de las valvas o el deterioro hemodinámico de la válvula demostrado mediante ecocardiograma. Se recomienda la realización de un seguimiento periódico de los pacientes (incluyendo la realización de pruebas de imagen) con el objetivo de detectar este problema lo más precozmente posible. Uno de los grandes inconvenientes que nos encontramos a la hora de estudiar la durabilidad de las válvulas es que la realización de una sustitución valvular percutánea está indicada sobre todo en pacientes añosos, por lo que el estudio de la duración del dispositivo se ve afectado por el hecho de que más de la mitad de los pacientes ha fallecido antes de los primeros 5 años post-TAVI. A pesar de ello, los resultados a corto y medio plazo son esperanzadores.

Existen dos algoritmos predictores de mortalidad ampliamente usados en este tipo de pacientes: el Logistic EuroSCORE II y el STS-PROM (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality). En estos algoritmos se identificó el bajo gasto cardiaco, la regurgitación aórtica moderada-severa, el sexo femenino, una mala clase funcional previa (NYHA III o IV), una fracción de eyección por debajo del 30%, un alto grado de calcificación valvular, la aterosclerosis y la elevación del péptido natriurético cerebral como factores independientes de mortalidad¹¹. Las complicaciones derivadas del TAVI, previamente explicadas, también aumentan la mortalidad⁸.

Por otra parte, también se han llevado a cabo distintos cuestionarios que evalúan la calidad de vida tras TAVI o cirugía de recambio valvular. En términos generales, la mayoría de pacientes, independientemente del procedimiento elegido han experimentado una mejora en su calidad de vida. De forma particular, algunas cohortes han mostrado una mejora de la calidad de vida superior en aquellos pacientes intervenidos con TAVI que aquellos sometidos a cirugía¹¹.

DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA EN LOS PACIENTES TAVI

A pesar de los continuos avances en el tratamiento intervencionista percutáneo de la estenosis aórtica severa, hay algunos pacientes que se benefician menos o no se

benefician del procedimiento. Son pacientes que presentan un mayor número de comorbilidades y existen datos que indican que existe hasta un 23.7% de mortalidad entre ellos¹⁷. En consecuencia, uno de los principales objetivos actuales, es detectar quienes son esos pacientes con un peor pronóstico.

Algunos de los factores que condicionan un peor resultado ya han sido identificados, como son un STS score > 15, la existencia de enfermedad renal avanzada, enfermedad hepática avanzada, el bajo gasto cardiaco o la imposibilidad de un acceso femoral¹⁷. Sin embargo, el papel del ventrículo derecho no ha sido estudiado de forma adecuada en esta población, y, existen datos que podrían indicar que tiene un papel fundamental en el pronóstico. Los pacientes con disfunción del ventrículo derecho (RV

o right ventricle systolic dysfunction por sus siglas en inglés) van a tener valores del STS score mayores, mayor prevalencia de comorbilidades, valores muy superiores de pro-BNP y una presión pulmonar estimada mayor¹⁷.

En un meta-análisis llevado a cabo en 2020 por Grevious et al, donde se incluyen 3166 pacientes procedentes de 8 estudios seleccionados, se muestra que existe una asociación estadísticamente significativa entre la existencia de disfunción ventricular derecha previa al TAVI y la mortalidad. Al igual que en estudios anteriores, los datos obtenidos sirven para apoyar el hecho de que la presencia de disfunción del ventrículo derecho es un factor de riesgo independiente en relación con la mortalidad por cualquier causa a corto plazo en pacientes sometidos a TAVI¹⁸. Asimismo, la existencia de RVD no suele aparecer de forma aislada, sino que con frecuencia va acompañada de insuficiencia tricuspídea y/o de hipertensión pulmonar. De esta forma, el estudio también muestra que tanto el grado de dilatación del ventrículo derecho como la severidad de la insuficiencia tricuspídea son factores de riesgo independientes predictores de mortalidad post-TAVI.

En otro estudio realizado en 1.116 pacientes donde el 29.1% presentaba RVD se pudieron observar resultados similares, en los que la incidencia de eventos cardiovasculares mayores al año era superior en el grupo de pacientes con disfunción ventricular derecha^{17,19}. Este estudio también mostró una gran diferencia de mortalidad entre ambos grupos tanto a los 30 días (9.9% vs 2.7%) como al año de la intervención

(26.2% vs 11.1%) llegando a concluir que la disfunción del ventrículo derecho es el factor predictor de mortalidad cardiovascular post-TAVI más potente¹⁷.

Este mismo estudio¹⁹ mostró una importante mejoría en la función ventricular derecha tras la realización de TAVI en más de la mitad de los pacientes. Aquellos que no lo hicieron o que mostraron un empeoramiento de la misma son los que tuvieron peor pronóstico.

A pesar de todos estos datos, la TAVI sigue siendo el tipo de intervención preferido en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática que presentan además disfunción del ventrículo derecho¹⁸. Esto es así porque a la hora de evaluar quienes son los pacientes idóneos para someterse a esta intervención, la función ventricular derecha no se debe valorar de forma aislada, sino que también se deben tener en cuenta otros factores de comorbilidad.

Además de la disfunción del ventrículo derecho, la presencia de hipertensión pulmonar (HP) es un hallazgo frecuente en los pacientes con estenosis aórtica y ambas patologías suelen coexistir. La hipertensión pulmonar se ha relacionado con el aumento de la morbimortalidad tras un procedimiento de sustitución valvular tanto percutáneo como quirúrgico.

La presencia de hipertensión pulmonar es un factor de riesgo de mortalidad para la sustitución valvular quirúrgica, pues los estudios muestran peores datos de supervivencia tanto a corto como a largo plazo en aquellos pacientes cuya presión arterial pulmonar se encuentra elevada con respecto a los que tienen una presión arterial pulmonar normal. Sin embargo, la existencia de HP previa a la realización de una TAVI no se relaciona con el riesgo peri-procedimiento y no parece ser predictora de mortalidad tras la intervención, por lo que no debería considerarse contraindicación para TAVI²⁰.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal es estudiar la asociación entre la disfunción del ventrículo derecho con la aparición de eventos cardiacos mayores (mortalidad e insuficiencia cardiaca) tras la implantación de una prótesis aórtica percutánea en pacientes con estenosis aórtica severa.

OBJETIVO SECUNDARIO

Valorar la evolución de la función ventricular derecha tras el implante de TAVI, así como tratar de determinar aquellos factores que podrán ser potenciales predictores de su recuperación.

HIPÓTESIS

La disfunción ventricular derecha no suele ser objeto de estudio en los pacientes con estenosis aórtica severa ni aquellos sometidos a un tratamiento intervencionista. Es conocido que la disfunción ventricular izquierda secundaria a la valvulopatía aórtica mejora tras el implante de TAVI; pero existen pocos datos sobre cómo evoluciona la función ventricular derecha tras el implante. La función ventricular izquierda forma parte de casi todos los scores de riesgo del paciente previo al intervencionismo valvular, no así la función ventricular derecha. Tras el implante, hay algunos datos que muestran que la función ventricular derecha puede mejorar. Por lo tanto, los pacientes con disfunción ventricular derecha que no mejora tras el implante de TAVI deberían mostrar un peor pronóstico.

MÉTODOS

DEFINICIÓN DE LA MUESTRA ESTUDIADA

La población de estudio está formada por todos los pacientes intervenidos de estenosis aórtica severa mediante la implantación de una prótesis aórtica percutánea llevados a cabo en Aragón desde el 1 de enero de 2012 hasta diciembre de 2020.

DISEÑO

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, observacional y analítico de los pacientes consecutivos con estenosis aórtica severa intervenidos de forma percutánea en un hospital terciario de Aragón durante el periodo 2012-2020.

La selección de los pacientes se realizó a través de los registros de la Unidad de Hemodinámica del Hospital Miguel Servet. El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo a través de la historia clínica electrónica.

VARIABLES RECOGIDAS

Se registraron las siguientes variables: características clínicas, parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos, escalas de valoración de riesgo quirúrgico y funcionalidad, análisis angiográfico y los eventos durante el ingreso y en el seguimiento.

Variables sociodemográficas:

- Edad (años)
- Sexo
- Índice de masa corporal: Medida de grado de obesidad. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la estatura en metros (IMC = peso [kg]/estatura [m²]).

Antecedentes clínicos:

- Tal y como figuraba en la historia clínica del paciente:
 - Hipertensión arterial
 - Dislipemia
 - Diabetes Mellitus

- Tabaquismo
- Enfermedad renal crónica: estimado a través de la fórmula de Cockcroft y Gault. Se incluye también la necesidad de diálisis.
- Enfermedad vascular periférica de extremidades inferiores: diagnosticada por el Servicio de Cirugía Vascular.
- Accidente cerebrovascular: Isquémico o hemorrágico. En los isquémicos se incluyó tanto el ictus como el AIT, cuando la sintomatología neurológica se resolvió en ≤ 24 horas.
- Valvulopatías: Insuficiencia o estenosis significativa ($>$ grado II/IV) de otra válvula cardíaca distinta a la aórtica. Se incluye también la necesidad de reemplazo valvular previo y las alteraciones estructurales congénitas que condicionan degeneración valvular.
- Estenosis aórtica: gradiente medio transvalvular ≥ 40 mmHg y/o AVA ≤ 1 cm² con FEVI preservada, cuantificada por ecocardiografía o cateterismo cardíaco.
- Cardiopatía isquémica: Antecedentes documentados de angina de pecho, infarto de miocardio, ICP o cirugía de bypass previos.
- Fibrilación auricular: taquicardia de QRS estrecho irregular generada por la existencia de múltiples focos auriculares espontáneos. Puede ser paroxística, persistente o permanente.
- Bloqueo de rama derecha: cumpliendo los criterios electrocardiográficos y un QRS > 120 ms.

Parámetros ecocardiográficos/hemodinámicos:

- Disfunción ventricular derecha: cuando el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE: tricuspid anular plane systolic excursion, por sus siglas en inglés) sea ≤ 17 mm.
- Hipertensión pulmonar: presión media en la arteria pulmonar > 20 mmHg o presión arterial sistólica pulmonar (PAPs) > 35 mmHg en reposo.
- TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (tricuspid anular plane systolic excursion, por sus siglas en inglés). Su valor normal es mayor a 17mm.

- Fracción de eyección: función sistólica del ventrículo izquierdo cuantificada por ecocardiografía o ventriculografía. Codificada en porcentaje.
- Gradiente transaórtico medio: diferencia de presiones a ambos lados de la válvula aórtica. Se considera un valor alto aquel que supera los 40mmHg.
- Insuficiencia mitral: primaria o secundaria.

Escalas de valoración:

- STS: escala creada por la Society of Thoracic Surgeons de Estados Unidos que se utiliza para predecir el riesgo de complicaciones previo a una cirugía cardíaca.
- EURO-Score: escala creada a partir de datos de 8 estados europeos que se emplea para predecir el riesgo de complicaciones previo a una cirugía cardíaca.
- Escala NYHA: Escala de la New York Heart Association empleada como método para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca. Desde grado I (sin disnea) hasta grado IV (disnea en reposo).

Técnicas de imagen:

- Ecocardiografía transtorácica (ETT) y ecocardiografía transesofágica (ETE).
- Tomografía computarizada (TAC).

Angiografía y tratamiento intervencionista:

- TAVI: “transcatheter aortic valve implantation”. Implante percutáneo de prótesis aórtica.
- Tipo de TAVI: existen dos tipos, las de tipo expandible con balón y las auto expandibles.
- Acceso TAVI: transfemoral o transapical.
- Éxito de implantación: la prótesis se ha colocado en su posición correspondiente y no existe gradiente transvalvular residual ni reflujo paravalvular significativo (<II/IV).
- Insuficiencia aortica residual: cuantificada por angiografía o ecocardiografía.

Eventos en el seguimiento:

- Muerte: fallecimiento por todas las causas.

- Muerte de causa cardiológica confirmada: cualquier fallecimiento por causas cardiacas y todos los fallecimientos relacionados con la intervención de la sustitución valvular percutánea.
- Insuficiencia cardiaca: izquierda o derecha, que precise ingreso hospitalario.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA). La realización de este estudio retrospectivo observacional no implicó modificación alguna de los tratamientos recibidos por el paciente.

Los datos se introdujeron en una base de datos diseñada específicamente para el estudio. La manipulación de los datos se realizó manteniendo el anonimato y la confidencialidad de los datos personales.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables categóricas se presentan como número (porcentaje). Se estimó la incidencia acumulada de los eventos durante el tiempo de seguimiento. El análisis de los datos se realizó con el programa IBM SPSS 20.0.

Para la comparación de las variables categóricas se realizaron test de Chi-cuadrado, y para la comparación de medias se usó T-test de Student, así como el test no paramétrico de Mann-Whitney para la comparación de medianas. Posteriormente se realizó un análisis uni y multivariante y finalmente se aplicó el método de Kaplan-Meier para estimación de la supervivencia con respecto a la incidencia de eventos adversos y la comparación de curvas de supervivencia mediante el test de Log-Rank. Se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2020 se implantaron 292 TAVI en el servicio de hemodinámica del hospital Miguel Servet. En todos ellos se tenían datos de la función del ventrículo derecho. Se diagnosticó disfunción ventricular derecha, RVD (TAPSE \leq 17) en 64 pacientes.

CARACTERÍSTICAS BASALES

En nuestro estudio, existía predominio de varones de forma estadísticamente significativa (65.6% RVD vs 46.5% NRVD). La media de edad de los pacientes fue de 79.9 \pm 8 en el grupo de RVD y de 81.5 \pm 7.1 en el grupo de NRVD. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue similar en ambos grupos, siendo el más frecuentes la hipertensión arterial (79.9% en RVD y 81.1% en NRVD). La prevalencia de tabaquismo fue superior de forma estadísticamente significativa ($p < 0.01$) en el grupo de pacientes con RVD (41.9%) con respecto a los pacientes con normofunción ventricular (23.2%).

Variables	Normofunción VD	Disfunción VD	p
N (292)	228 (78.1)	64 (21.9)	
Edad	81.5 \pm 7.1	79.7 \pm 8	0.08
Sexo (varón)	106 (46.5)	42 (65.6)	<0.01
Hipertensión arterial	185 (81.1)	51 (79.7)	0.858
Dislipemia	154 (67.5)	44 (68.8)	0.881
Diabetes mellitus	76 (33.5)	26 (40.6)	0.302
Fumador o exfumador	49 (23.2)	26 (41.9)	<0.01
Enfermedad vascular periférica	34 (14.9)	16 (25)	0.063
ACV previo	21 (9.2)	14 (21.9)	<0.01
FA previa	72 (32.4)	35 (55.6)	<0.01
Función renal (Cockcroft-Gault)	57.3 \pm 34.3	57.8 \pm 35.6	0.923
IAM previo	33 (14.5)	14 (21.9)	0.178
CABG previo	13 (5.7)	8 (12.5)	0.095
Cirugía valvular previa	10 (4.4)	13 (20.3)	<0.01
NYHA III/IV	196 (86.3)	56 (87.5)	0.303
Bloqueo de rama derecha	30 (14.6)	5 (9.6)	0.497

TABLA 1. Los valores se expresan en N (%) o en media \pm desviación típica. ACV: accidente cerebro vascular, FA: fibrilación auricular, IAM: infarto agudo de miocardio, CABG: derivación aortocoronaria por injerto (coronary artery bypass graft), NYHA: New York Heart Association.

Aproximadamente la mitad (55.6%) presentaba fibrilación auricular en el momento de colocación de la prótesis en el grupo de pacientes con disfunción ventricular, mientras que solo un 32.4% presentaba esta arritmia en el grupo de pacientes con normofunción ($p < 0,01$). Existía una mayor prevalencia de cirugía valvular previa en el grupo de pacientes con disfunción ventricular (20.3% vs 4.4%).

La mayoría de los pacientes de ambos grupos (87.5% en RVD y 86.3% en NRVD) se encontraban en un estadio funcional III o IV de la NYHA en el momento de la intervención. Los antecedentes clínicos se muestran en la **Tabla 1**.

PARÁMETROS HEMODINÁMICOS PRE-TAVI

En la **Tabla 2** se incluyen las variables ecocardiográficas y hemodinámicas obtenidas antes de realizarse la colocación de la prótesis aórtica. La existencia de insuficiencia mitral (12.5% y 6.1%) fue similar en ambos grupos de pacientes. La presencia de insuficiencia aórtica asociada fue mayor en los pacientes con disfunción ventricular (14.3% y 8.3%), aunque de forma no significativa.

Variables	Normofunción VD	Disfunción VD	P
N (292)	228 (78.1)	64 (21.9)	
FEVI	58±11.2	48.4±15.2	<0.01
Insuficiencia mitral III/IV	14 (6.1)	8 (12.5)	0.139
Válvula aórtica bicúspide	17 (7.5)	3 (4.7)	0.581
Gradiente medio transaórtico	50.1±13.9	41.1±13.6	<0.01
PAPs	42±13.3	49.8±18.3	<0.01
HP PAPs>35	124 (60.8)	46 (74.2)	0.07
HP moderada-severa PAPs >45	63 (30.9)	30 (48.4)	<0.01
HP severa PAPs >60	22 (10.8)	18 (29)	<0.01
IAo asociada III/IV	18 (8.2)	9 (14.3)	0.087
TAPSE medio pre-TAVI	20.6±2.3	15.3±2	<0.01

TABLA 2. Los valores se expresan en N (%) o en media ± desviación típica. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HP: hipertensión pulmonar, PAPs: presión arterial pulmonar sistólica, IAo: insuficiencia aórtica, TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (tricuspid anular plane systolic excursion).

En el estudio previo a la intervención, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor de la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) y en el del gradiente transaórtico medio: los pacientes con RVD presentaban una FEVI y un gradiente medio transaórtico más bajos. La presión arterial pulmonar media estimada fue superior en el grupo de RVD (49.8±18.3 mmHg vs 42±13.3 mmHg). La existencia de HP moderada (48.4% y 30.9%) o severa (29% y 10.8%) también fue superior de forma estadísticamente significativa (p <0.01 en ambos parámetros).

VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO

En la **Tabla 3** se muestran las variables obtenidas en relación con el procedimiento. En ambos grupos se optó por un acceso por vía transfemoral (98.4% en DVD y 97.8% en NRVD) y la intervención fue exitosa en el 95.2% de los casos. Dos pacientes (3.1%) con disfunción y ocho (3.5%) con normofunción requirieron la colocación de una segunda prótesis. La presencia de insuficiencia aórtica residual fue de un 7.8% en pacientes con disfunción y 8.8% en pacientes con normofunción, no significativo.

Variables	Normofunción VD	Disfunción VD	p
N (292)	228 (78.1)	64 (21.9)	
EURO-Score	5.3±4.1	9.1±7.2	<0,01
STS Score	8.7±8	7.1±5.3	0,375
Enfermedad coronaria	88 (38.6)	31 (48.4)	0,195
Indicación TAVI			
Riesgo quirúrgico alto	103 (47.5)	34 (57.6)	0,300
Contraindicación cirugía	59 (27.2)	15 (25.4)	0,300
Acceso transfemoral	223 (97.8)	63 (98.4)	1
Éxito de implantación	217 (95.2)	60 (95.2)	1
Implante de segunda válvula	8 (3.5)	2 (3.1)	1
Insuficiencia aórtica residual	20 (8.8)	5 (7.8)	0,902

TABLA 3. Los valores se expresan en N (%) o media ± desviación típica. STS: Society of Thoracic Surgeons, TAVI: transcatheter aortic valve implantation.

En ambos grupos, la existencia de un riesgo quirúrgico alto fue la principal indicación para la TAVI (57.6% en RVD y 47.5% en NRVD). La elección de TAVI por contraindicación quirúrgica también fue similar en los dos grupos de pacientes (25.4% y 27.2% respectivamente).

El riesgo asociado a la intervención valorado con la escala STS-score fue equivalente (7.1 ± 5.3 y 8.7 ± 8) mientras que con la EuroSCORE II se observó un riesgo significativamente superior en los pacientes con RVD (9.1 ± 7.2 y 5.3 ± 4.1).

PARÁMETROS HEMODINÁMICOS POST-TAVI

En la **Tabla 4** se muestran los mismos parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos obtenidos después de la colocación de la TAVI. A grandes rasgos, todas las variables muestran una mejoría con respecto a los datos obtenidos en el estudio previo a la intervención, siendo esta diferencia mayor en el grupo de pacientes con RVD. Así, observamos una reducción estadísticamente significativa en la PAPs (39.6 ± 14.1 mmHg en pacientes con RVD y 35.7 ± 10.9 mmHg en pacientes con normofunción).

En ambos grupos la FEVI mejoró tras la TAVI. En el grupo de pacientes disfunción de VD el TAPSE medio tras la TAVI fue de 17.3 ± 3.2 , lo que implica una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de este parámetro en el grupo de RVD. Un 50.8% de los pacientes con disfunción de VD pre-TAVI normalizaron su función tras el implante, mientras que un 49.2% mantuvieron la disfunción ventricular.

Variables	Normofunción VD pre-TAVI	Disfunción VD pre-TAVI	p
N (292)	228 (78.1)	64 (21.9)	
FEVI post-TAVI	60.8±8.9	53.7±11.6	<0.01
IM asociada post-TAVI III/IV	9 (4.3)	4 (6.9)	0.040
GMT post-TAVI	7.3±3.8	6.7±4	0.302
PAPs post-TAVI	35.7±10.9	39.6±14.1	0.033
IAo post-TAVI III	5 (2.4)	3 (5)	0.545
Normofunción VD post-TAVI	176 (86.7)	34 (50.8)	<0.01
Disfunción VD post-TAVI	52 (13.3)	30 (49.2)	<0.01
TAPSE post-TAVI	20.1±3.1	17.3±3.2	<0.01

TABLA 4. Los valores se expresan en N (%) o en media ± desviación típica. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IM: insuficiencia mitral, TAVI: transcatheter aortic valve implantation, GMT: gradiente medio transaórtico, PAPs: presión aórtica pulmonar sistólica, IAo: insuficiencia aórtica, VD: ventrículo derecho, TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (tricuspid anular plane systolic excursion).

EVENTOS

En la **Tabla 5** se muestran los resultados de los eventos que se produjeron durante el seguimiento de los pacientes. En términos globales, la incidencia de mortalidad e IC que precisó ingreso fue superior en el grupo de pacientes con disfunción ventricular derecha. La muerte de causa cardiovascular fue 53.3% en el grupo de disfunción de VD y un 41.2% en el de normofunción. En el estudio se observó una mayor tasa de mortalidad por cualquier causa en los pacientes con disfunción ventricular derecha pre-TAVI (29.7% y 19.1%, p 0.084), no significativa. Sí hubo una diferencia significativa en la tasa de ingresos por insuficiencia cardiaca (29.7 % y 13.3%, p <0.01). El tiempo medio hasta el reingreso por IC fue de 38.3 meses en el grupo de RVD y de 86 meses en NRVD (p<0.01). La media de supervivencia fue de 45.2 meses y de 75 meses y la mediana, 48 y 100 meses respectivamente.

Variables	Normofunción VD pre-TAVI	Disfunción VD pre-TAVI	p
N (292)	228 (78.1)	64 (21.9)	
IC que precisa ingreso	28 (13.3)	19 (29.7)	<0.01
Muerte por cualquier causa	42 (19.1)	19 (29.7)	0.084
Muerte de causa cardiovascular	14(41.2)	8 (53.3)	0.538
Tiempo hasta reingreso (meses)	86±3.5	38.3±2.7	<0.01
Tiempo hasta muerte (meses)	75±4.1	45.2±4.2	<0.01

TABLA 5. Los valores se expresan en N (%) o en media ± desviación típica. IC: insuficiencia cardiaca, VD: ventrículo derecho, TAVI: transcatheter aortic valve implantation.

En la **tabla 6**, podemos observar las diferencias en términos de mortalidad y necesidad de reingreso por IC en función del grupo al que pertenecen los pacientes. Cada una de las categorías iniciales se ha subdividido según la función del VD previa y posterior a la sustitución valvular percutánea. Así, podemos observar como existe un gradiente pronóstico entre los distintos grupos: el grupo de pacientes con normofunción previa y posterior tuvo una tasa de reingresos por IC de 12.1%, el grupo de pacientes con desarrolló disfunción tras la TAVI de 25.9%, el que recuperó la función de VD tras la TAVI de 19.4% y, por último, del grupo de pacientes con disfunción previa que no mostró mejoría, ingresaron a lo largo del seguimiento un 43.4%. Sin embargo, no se encontraron diferencias respecto a la mortalidad total.

Variable	Cambio de función del ventrículo derecho				p
	Normo-Normo	Normo-Hipo	Hipo-Normo	Hipo-Hipo	
N (264)	174	27	31	30	
Reingreso por IC	21 (12.1)	7 (25.9)	31 (19.4)	30 (43.3)	<0.01
Mortalidad	30 (17)	3 (11.1)	9 (29)	8 (26.7)	0.194

TABLA 6. Los valores se expresan en N (%). IC: insuficiencia cardiaca.

DISCUSIÓN

Actualmente, existen pocos estudios sobre la relación entre la disfunción ventricular derecha y la aparición de eventos cardíacos adversos tras la implantación de una TAVI, lo que hace que el papel del ventrículo derecho en esta población no sea del todo conocido. Existen datos que podrían indicar que tiene un papel importante como factor pronóstico de morbimortalidad^{17, 18}.

En nuestro estudio se observó una mayor tasa de mortalidad por cualquier causa en los pacientes con disfunción ventricular derecha pre-TAVI (29.7% y 19.1%, p 0.084), de forma no significativa. Además, hubo una diferencia significativa en la tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca (29.7 % y 13.3%, p <0.01). Se pudo observar un gradiente pronóstico para la necesidad de reingreso por IC según la función ventricular previa y posterior a la TAVI, siendo peor en aquellos que no normalizaron la función o que empeoraron tras el procedimiento. Por último, el tiempo transcurrido hasta el reingreso o hasta el fallecimiento fue significativamente superior en pacientes sin disfunción VD previa al TAVI.

De entre todos los pacientes que fueron seleccionados para la colocación de una TAVI, el 21.9% presentaban disfunción del ventrículo derecho. En nuestro estudio, se consideró que existía RVD cuando el valor de TAPSE fue inferior a 17mm. La evaluación de la función del ventrículo derecho es compleja debido a su morfología y localización, lo que hace que no exista un método ideal para ello²¹. Es por ello, que se han desarrollado distintas técnicas, como el cambio de área fraccional (FAC) o el ecodoppler tisular para medir la velocidad sistólica de la pared lateral del ventrículo derecho, siendo, entre todas, la medición del TAPSE la más empleada. Es debido a esta variabilidad de técnicas que la prevalencia de disfunción ventricular derecha varía entre los diferentes estudios desde un 4%²² a un 37.49%¹⁸.

CARACTERÍSTICAS BASALES

En nuestro estudio, encontramos que los varones suponían un 65.6% de pacientes con RVD frente al 46.5% de varones en el grupo de normofunción (p <0.01) y que la edad media fue de 79.9 ± 8 y 81.5 ± 7.1 respectivamente (p 0.08). Estos resultados son

consistentes con otros dos de los estudios publicados con un alto volumen de pacientes: el de Asami et al.¹⁹ con una cohorte de 1116 pacientes con EAO con indicación de TAVI y el de Granot et al.²², un estudio retrospectivo de 4344 pacientes consecutivos donde se tomó como evento principal la mortalidad por cualquier causa. En ambos, la mayoría de pacientes con disfunción ventricular derecha fueron varones (56.8% y 60% respectivamente) y la media de edad fue menor en el grupo de pacientes con RVD (81.3+7.1 vs 82.5+5.5, $p < 0.01$ y 76.4+13 vs 82.1+7, $p < 0.01$ respectivamente). En nuestra serie de pacientes con estenosis aórtica severa, ambos grupos mostraron una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular similar, siendo el más frecuente la hipertensión arterial (79.9% y 81.1%). Sin embargo, la prevalencia de tabaquismo fue superior de forma estadísticamente significativa ($p < 0.01$) en el grupo de pacientes con disfunción del ventrículo derecho (41.9% vs 23.2%). Esta diferencia entre ambos grupos puede deberse, por un lado, a que históricamente, el tabaquismo ha sido más frecuente en hombres y, por otra parte, a que está directamente relacionado con un mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica y de hipertensión pulmonar, considerándose el principal factor de riesgo de ambas patologías²³. La exposición crónica al humo de tabaco induce cambios en el parénquima pulmonar y la remodelación vascular pulmonar (mediada por un exceso de endotelina-1), que en última instancia dan lugar a hipertensión pulmonar asociada a EPOC²³. Consecuencia de la hipoxia crónica y el sobre esfuerzo realizado por el ventrículo derecho frente al aumento de presiones pulmonares, acaba produciéndose la disfunción del mismo.

En cuanto a antecedentes cardiovasculares, aproximadamente la mitad de pacientes (55.6%) presentaba fibrilación auricular en el momento de colocación de la prótesis en el grupo de RVD, mientras que solo un 32.4% presentaba esta arritmia en el grupo de pacientes con normofunción ($p < 0.01$), de forma similar a lo que ocurría en los otros estudios (47.7% vs 29.3, $p < 0.01$ en el estudio de Asami¹⁹ y 57% vs 31%, $p < 0.01$ en el de Granot²²). Es conocido que la fibrilación auricular es más prevalente en pacientes con cardiopatía estructural, incluyendo la disfunción del VD.

La mayoría de los pacientes de ambos grupos (87.5% en RVD y 86.3% en NRVD) se encontraban en un estadio funcional III o IV de la NYHA en el momento de la intervención, de forma similar a la cohorte de pacientes del estudio de Granot²² (73%

en ambos grupos). Sin embargo, estos hallazgos difieren de los del estudio de Asami et al., donde existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, presentado estadios más avanzados en el grupo de RVD (76.2% vs 64.1%, $p < 0.01$). Estas diferencias pueden deberse a que, por una parte, los síntomas derivados de una enfermedad cardíaca no siempre guardan relación paralela con la severidad de la misma y, por otra parte, a la variabilidad inter-observador, que está en torno al 55%. La principal dificultad se encuentra en distinguir los pacientes de clase II y III, lo cual podría explicar las diferencias entre los distintos estudios (al considerarse el punto de corte de insuficiencia cardíaca significativa \geq NYHA III).

VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS Y HEMODINÁMICAS PRE-TAVI

El grupo de pacientes con disfunción ventricular presentó mayor prevalencia de patología valvular asociada (insuficiencia mitral e insuficiencia aórtica), de forma similar a los datos que aportan estudios como el de Asami et al.¹⁹ o el de Ito et al., un estudio realizado en la clínica Mayo con un tamaño muestral similar al nuestro²⁴.

Previo a la intervención, los pacientes con disfunción ventricular tenían valores inferiores en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y en el gradiente transaórtico medio. Estos hallazgos son concordantes con los estudios previamente realizados. Cuando existe una valvulopatía izquierda, en estadios avanzados repercute en la función ventricular izquierda y más tardíamente en la derecha. Cuanto mayor es la FEVI, mayores son los gradientes y viceversa. También pudimos observar valores superiores en la medición de la presión arterial pulmonar y una mayor incidencia de HP moderada-severa en este grupo. La RVD y HP son de etiología multifactorial, pero muchos de estos factores son comunes, y la fisiopatología de ambas está íntimamente relacionada, lo que explica una mayor prevalencia de RVD en aquellos pacientes con patología vascular pulmonar. En un meta-análisis llevado a cabo por Tang et al. con 9204 pacientes, se observó que la existencia de HP previa a la implantación de una TAVI se asociaba a mayor mortalidad por cualquier causa tanto al mes, como al año y a los dos años, independientemente de la forma en la que se diagnosticó la HP²⁵. La presencia de hipertensión pulmonar también se relacionó con una mayor mortalidad cardiovascular al mes y al año, aunque de forma no significativa. Sin embargo, en el estudio de Alushi

et al. se establece que, la existencia de HP no parece ser predictora de mortalidad tras la intervención, por lo que no debería considerarse contraindicación para TAVI²⁰.

VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO

No encontramos diferencias en la mayoría de variables del procedimiento estudiadas entre los dos grupos.

En cuanto a las escalas de riesgo, sí hubo diferencias significativas, encontrándose cifras superiores en ES II en los pacientes con disfunción del ventrículo derecho (9.1 vs 5.3, $p < 0.01$), no siendo así en las cifras de STS. Se trata de dos escalas distintas para valorar la morbimortalidad del paciente previo a cirugía. Ambas están aprobadas para determinar el riesgo quirúrgico previo a una intervención sobre la estenosis aórtica severa. Las dos escalas de riesgo, sobre todo la STS, engloban un amplio espectro de variables clínicas. En el estudio de Granot et al., como en el nuestro, también se obtuvieron solo diferencias significativas con la escala ES II (9.2+8 vs 5.3+10 $p < 0,002$)²². Sin embargo, no consideramos que este hecho se deba a nada en particular. En general, los pacientes con disfunción de VD presentan una comorbilidad mayor.

VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS Y HEMODINÁMICAS POST-TAVI

Tras llevarse a cabo la intervención, se pudo observar una mejoría general en todos los parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos, siendo esta diferencia mayor en el grupo de pacientes que tenían disfunción ventricular derecha pre-TAVI. Ambos grupos mostraron mejores valores en la FEVI y en el gradiente medio transaórtico.

En nuestra cohorte de pacientes con disfunción de VD, el valor de TAPSE tras la TAVI fue de 17.3 ± 3.2 mm, lo que implica una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de este parámetro (TAPSE previo a la TAVI 15.3 ± 2 mm). Un 50.8% de los pacientes con disfunción de VD pre-TAVI normalizaron su función tras el implante, mientras que un 49.2% mantuvieron la disfunción ventricular. Estos datos son ligeramente inferiores a los del estudio de Asami et al, donde el 57.4% de los pacientes mejoraron la función de VD postimplante¹⁹. El grupo de pacientes que normalizó la función ventricular mostró un mejor pronóstico con respecto a aquellos pacientes que continuaron mostrando un valor de $TAPSE < 17$ mm. Estos mismos resultados expusieron

Granot et al, donde los pacientes con RVD moderada-severa de base que mejoraron ecocardiográficamente la función de VD tuvieron tasas de mortalidad a largo plazo similares a los que presentaban normofunción de base o RVD ligera²². Aquellos que no mejoraron tuvieron tasas de mortalidad a largo plazo significativamente superiores (HR 3.02 95%CI 1.26-7.2, p 0.013). El macroestudio de Grevious et al, además señaló que la disfunción ventricular derecha era un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos adversos tras la TAVI y, al igual que el resto de estudios, incluido el nuestro, que el riesgo era mayor cuando menor hubiera sido la recuperación de la función del VD tras el procedimiento¹⁸.

Los pacientes que no mejoraron la función VD o que desarrollaron RVD tras la TAVI fueron los que peor pronóstico tuvieron en términos de necesidad de reingreso, permitiendo establecer un gradiente pronóstico de los distintos grupos que se muestra en el **gráfico 1**.

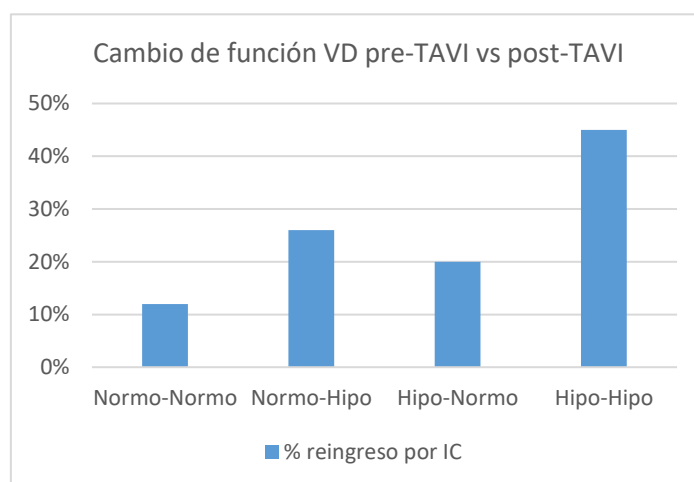


GRÁFICO 1. Porcentaje de reingresos por IC según la función de ventrículo derecho antes y después de la TAVI.

La reducción de la presión arterial pulmonar sistólica fue significativamente superior en el grupo de pacientes con RVD, siendo mayor el descenso cuanto mayor fuera la severidad inicial de la HP. Estos datos son superponibles a los del estudio realizado por Alushi et al., donde la reducción de la PAPs fue de $3 \pm 9,3$ mmHg en el grupo de HP moderada y de 10 ± 12 mmHg en el de HP severa²⁰. Estos hallazgos se corresponden con los datos obtenidos en el corto plazo, pero se pudo observar que este fenómeno continuaba tras un año y las diferencias de mejoría eran incluso mayores.

Este mismo estudio mostró que la reducción de la presión pulmonar también se relaciona con una mejora de la función ventricular derecha: los pacientes con disfunción del ventrículo derecho que mayor mejoría experimentaron fueron aquellos que partían de presiones arteriales pulmonares mayores.

Del total de pacientes que conformaban el grupo de normofunción ventricular previa a la TAVI, un 13.3% desarrolló disfunción tras la intervención. Este grupo de pacientes tuvo tasas de reingreso y de mortalidad mucho mayores que el grupo de pacientes con normofunción previa y posterior. La disfunción del ventrículo derecho puede explicarse por la existencia de estenosis aórtica o por otras causas. Cuando es debida a la EAo, la elevación de presiones en cavidades izquierdas condiciona la remodelación de la vascularización pulmonar y la aparición de HP, que, a su vez, condicionará la funcionalidad de cavidades derechas.

EVENTOS

La existencia de disfunción ventricular derecha es un factor de mal pronóstico ya conocido en diversas intervenciones cardiológicas, incluida la sustitución valvular quirúrgica en pacientes con estenosis aórtica severa. Los escasos estudios realizados previamente establecen la hipótesis de que la existencia de RVD se asocia a una mayor morbimortalidad post-TAVI^{18,19, 22, 24, 25}.

En términos globales, nuestro estudio mostró que la incidencia de mortalidad e IC que precisó ingreso fue superior en el grupo de pacientes con disfunción ventricular derecha. En el estudio se observó una mayor tasa de mortalidad por cualquier causa en los pacientes con disfunción ventricular derecha pre-TAVI (29.7% y 19.1%, p 0.084), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sí hubo una diferencia significativa en la tasa de ingresos por insuficiencia cardiaca (29.7 % y 13.3%, p <0.01). El análisis univariante por medio de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que existe un mayor riesgo a largo plazo tanto de reingreso por IC como de mortalidad en el grupo de pacientes con disfunción de VD (tiempo hasta reingreso 38.3 meses en el

grupo de RVD y de 86 meses en NRVD, $p < 0,01$; media de supervivencia de 45.2 meses y de 75 meses respectivamente).

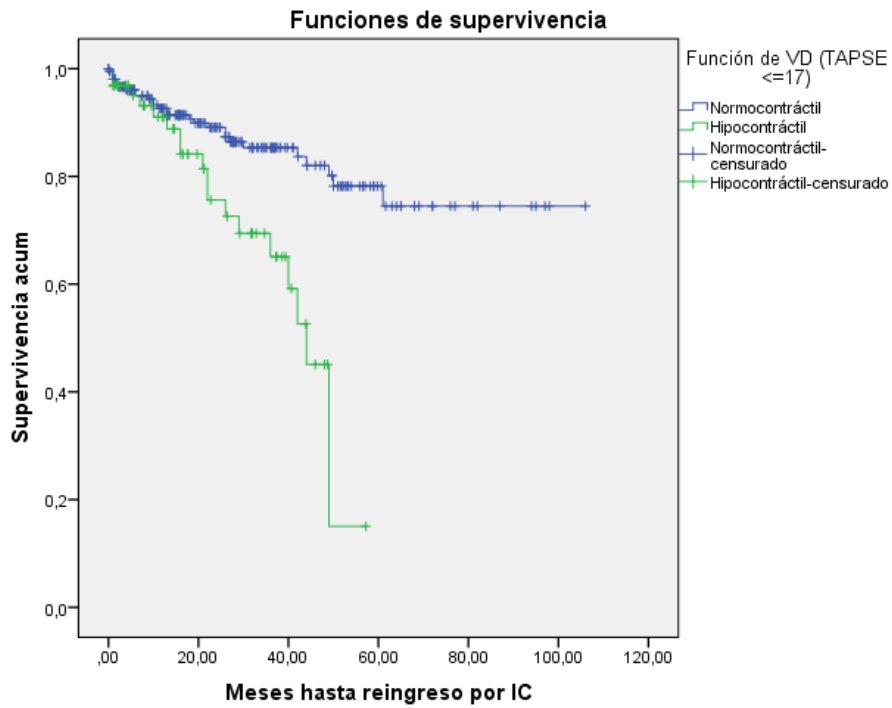


GRÁFICO 2. Curva de supervivencia Kaplan-Meier comparando tiempo (meses) hasta la necesidad de reingreso por insuficiencia cardiaca (IC) entre pacientes con normofunción VD y disfunción VD.

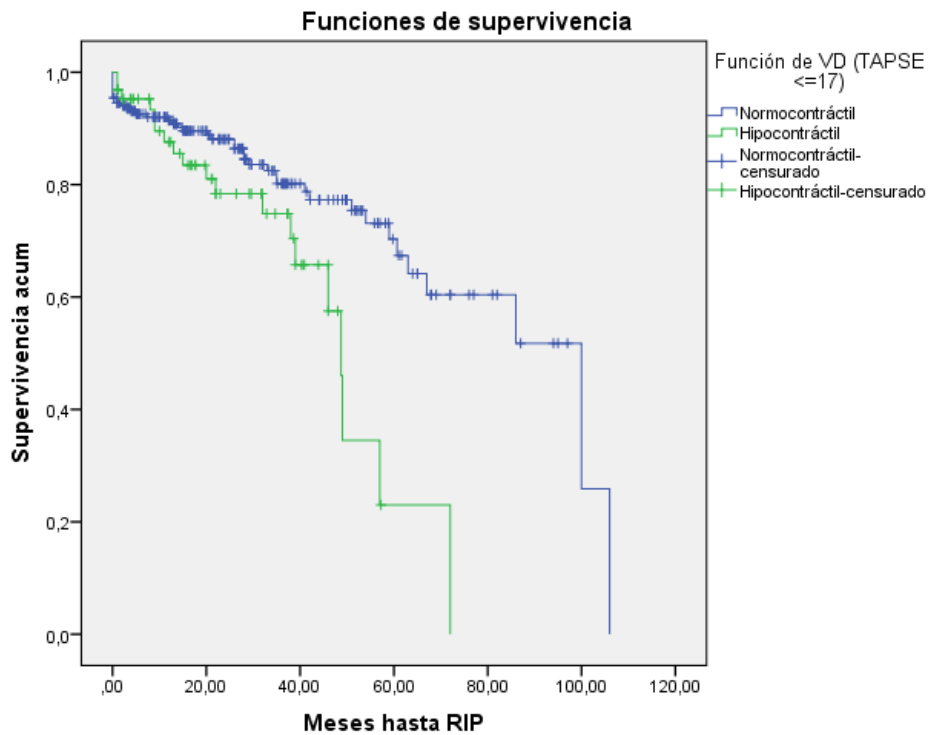


GRÁFICO 3. Curva de supervivencia Kaplan-Meier comparando tiempo (meses) hasta fallecimiento (RIP) entre pacientes con normofunción VD y disfunción VD.

Así, los datos obtenidos respaldan los resultados de otros estudios previamente nombrados como son el de Asami et al.¹⁹, Granot et al.²² o Ito et al.²⁴. El estudio de Asami mostró una mortalidad al año ligeramente inferior, en RVD de 26.2% frente al 11.1% en NRVD. Llevaron a cabo un análisis multivariante y concluyeron que la disfunción ventricular derecha era el mayor predictor de mortalidad al año tras la TAVI (HR 2.59 IC95% 1.64-3.86 p<0.01)¹⁹. Otros estudios multicéntricos con gran volumen de pacientes muestran datos superponibles a los de nuestro estudio: el meta-análisis de Fan et al.²⁶ que incluye 6466 pacientes de 9 estudios y el de Grevious et al. con 3166 pacientes de 8 estudios¹⁸. Ambos identificaron la función ventricular derecha como factor de mal pronóstico post-TAVI y lo asociaron también a una mayor mortalidad por cualquier causa.

LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta las limitaciones propias de un estudio retrospectivo. Debido al carácter observacional y unicéntrico, no podemos extraer conclusiones firmes ni extrapolables sobre el valor pronóstico de la función ventricular derecha en pacientes con estenosis aórtica severa intervenidos mediante TAVI. Además, la muestra de pacientes no es muy grande, lo que limita la obtención de conclusiones firmes.

Por otra parte, al tratarse de un estudio retrospectivo, los datos se han obtenido directamente de la historia clínica electrónica, lo que podría suponer un sesgo por pérdida de información.

La disfunción ventricular derecha fue calculada exclusivamente a través del TAPSE. No se tenían datos de movimiento sistólico de la pared lateral de VD (onda S'' del Doppler tisular) ni el cambio fraccional de área. Además, el propio TAPSE presenta varias limitaciones. Se trata de un parámetro longitudinal sin una buena correlación con la función sistólica derecha en contexto de una IT grave y que no tiene en cuenta las diferencias de función entre las distintas zonas del ventrículo. Sin embargo, es el método hoy en día más empleado y aceptado para la valoración de la función de VD, sencillo y reproducible.

CONCLUSIONES

PRIMERO. Los pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción del ventrículo derecho intervenidos mediante TAVI presentan un peor pronóstico a expensas de un mayor riesgo de reingreso por insuficiencia cardíaca y una mayor tasa de mortalidad. El tiempo medio hasta el reingreso o la muerte fue significativamente menor que en los pacientes con normofunción de VD.

SEGUNDO. Más de la mitad de los pacientes con RVD normalizaron su función tras el implante. Los pacientes que no mejoraron la función VD o que desarrollaron RVD tras la TAVI fueron los que peor pronóstico tuvieron en términos de necesidad de reingreso, permitiendo establecer un gradiente pronóstico de los distintos grupos.

TERCERO. Se debe considerar una evaluación meticulosa de los parámetros del ventrículo derecho en aquellos pacientes candidatos a implante de TAVI con la finalidad de optimizar la función ventricular que permita una mejora de los resultados y de detectar a aquellos pacientes que no se beneficiarán del procedimiento o que empeorarán su situación basal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garmendia CM, Seropian IM, Chiabrando JG, Medina de Chazal H, Cal M, Kotowicz V, et al. Prevalencia, predictores e impacto clínico de la rehospitalización en pacientes con estenosis valvular aórtica valorados por un Heart Team. *Rev arg cardiol.* 2021 Dic;89(6):502-6.
2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12;43(7):561-632.
3. Elmariah S, Palacios IF, McAndrew T, et al. Outcomes of transcatheter and surgical aortic valve replacement in high-risk patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial (cohort A). *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:604–614.
4. Leon M, Smith C, Mack M, Makkar R, Svensson L, Kodali S et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374: 1609–1620.
5. Mack M, Leon M, Thourani V, Makkar R, Kodali S, Russo M et al. Transcatheter Aortic- Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380: 1695–1705.
6. Peiró B, Gambó E, Simón T, Gómez D, Pérez A, Ferrer MC et al. Recuperación de fracción de eyección ventricular izquierda tras implante de válvula aórtica transcatéter: potenciales factores predictores. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(Supl 1):581.
7. UpToDate.com: Transcatheter aortic valve implantation: Periprocedural and postprocedural management [Internet]. Waltham (MA): Brecker S, Bax J, Cutlip D, Yeon S 1992 [actualizado 12 jul 2021; citado Dic 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/transcatheter-aortic-valve-implantation-periprocedural-and-postprocedural-management>
8. Salaun E, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Procedure and Outcomes. *Cardiol Clin.* 2020 Feb;38(1):115-128.

9. Pérez A, Ruiz A, Caballero I, Marcén A, López C, Gracia MC et al. Implante de prótesis aórtica en Aragón. Resultados clínicos y seguimiento a corto y medio plazo. *Rev Soc Arag Cardiol*. 2018 Jun;1:7-8.
10. Simón T, Gambó E, Peiró B, Gómez D, Pérez A, Ferrer MC et al. Pacientes sometidos a implantes de prótesis aórtica percutánea con bloqueo de rama izquierda persistente de nueva aparición: eventos a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(Supl 1):466.
11. Arora S, Misenheimer JA, Ramaraj R. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Comprehensive Review and Present Status. *Tex Heart Inst J*. 2017 Feb 1;44(1):29-38.
12. Kodali SK, O'Neill WW, Moses JW, Williams M, Smith CR, Tuzcu M, et al. Early and late (one year) outcomes following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis (from the United States REVIVAL trial). *Am J Cardiol*. 2011 Apr 1;107(7):1058-1064.
13. Barbanti M, Buccheri S, Rodés-Cabau J, Gulino S, Génereux P, Pilato G, et al. Transcatheter aortic valve replacement with new-generation devices: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Oct 15;245:83-89.
14. Indja B, Woldendorp K, Vallely MP, Grieve SM. New Onset Atrial Fibrillation Following Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2020 Oct;29(10):1542-1553.
15. Auffret V, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Himbert D, Tamburino C, et al. Clinical Impact of Baseline Right Bundle Branch Block in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Aug 14;10(15):1564-1574.
16. Mangieri A, Lanzillo G, Bertoldi L, Jabbour RJ, Regazzoli D, Ancoma MB, et al. Predictors of Advanced Conduction Disturbances Requiring a Late (≥ 48 H) Permanent Pacemaker Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Aug 13;11(15):1519-1526.
17. Eleid MF. Right Ventricular Function in TAVR: The Right Hand Knows What the Left Hand Is Doing. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr;12(4):588-590
18. Grevious SN, Fernandes MF, Annor AK, Ibrahim M, Saint-Croix GR, de Marchena E, et al. Prognostic Assessment of Right Ventricular Systolic Dysfunction on Post-

- Transcatheter Aortic Valve Replacement Short-Term Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jun 16;9(12):e014463.
19. Asami M, Stortecky S, Praz F, Lanz J, Rabear L, Franzone A, et al. Value of Right Ventricular Dysfunction on Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Apr;12(4):577-587.
 20. Alushi B, Beckhoff F, Leistner D, Franz M, Reinthaler M, Stähli B, et al. Pulmonary Hypertension in Patients With Severe Aortic Stenosis: Prognostic Impact After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Pulmonary Hypertension in Patients Undergoing TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Apr;12(4):591-601.
 21. Erberto Carluccio, Paolo Biagioli, Giuseppe Ambrosio. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction on Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2018;11(6):932.
 22. Granot Y, Merdler I, Finkelstein A, Arbel Y, Banai S, Topilsky Y et al. Prognostic implication of right ventricular dysfunction and tricuspid regurgitation following transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021 Nov 1;98(5):E758-E767.
 23. Zhang Y, Xu CB. The roles of endothelin and its receptors in cigarette smoke-associated pulmonary hypertension with chronic lung disease. *Pathol Res Pract.* 2020 Sep;216(9):153083.
 24. Ito S, Pislaru SV, Soo WM, Huang R, Greason KL, Mathew V et al. Impact of right ventricular size and function on survival following transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:269-74.
 25. Tang M, Liu X, Lin C, He Y, Cai X, Xu Q et al. Meta-Analysis of Outcomes and Evolution of Pulmonary Hypertension Before and After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2017 Jan 1;119(1):91-99.
 26. Fan J, Liu X, Yu L, Sun Y, Jaiswal S, Zhu Q et al. Impact of tricuspid regurgitation and right ventricular dysfunction on outcomes after transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2019 Jan;42(1):206-212.