



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

TESI DOCTORAL

Estudi de paràmetres ecocardiogràfics de cavitats dretes i valor del llinar de la velocitat de la insuficiència tricuspídica en el pronòstic dels pacients amb hipertensió pulmonar secundària a estenosi aòrtica greu

TESI PER OPTAR AL GRAU DE DOCTOR

Cora Garcia Ribas

DIRECTORA I TUTORA

Dra. Mercè Cladellas Capdevila



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Barcelona, 2021

AGRAÏMENTS

A la Mercè Cladellas, tutora i directora d'aquesta tesi. Per la seva ajuda, paciència i dedicació en aquest treball, així com per l'entusiasme i la il·lusió esmerçats. Per haver-me introduït en el món de la recerca, ser una mestra crítica i exigent, però alhora propera.

Als meus pares, per haver-me guiat fins aquí. Pel seu suport inesgotable tots aquests anys, sense el qual no hagués pogut assolir moltes de les fites acadèmiques, professionals i personals. Aquesta tesi és també fruit del vostre esforç.

A ti, Carlos, por ser mi pilar y mi motor. Por esa alegría de vivir que te hace tan especial. Por todos los momentos felices que me regalas cada día, y por todos los que están todavía por llegar.

ABREVIATURES

AD	Aurícula Dreta
AE	Aurícula Esquerra
EA	Estenosi Aòrtica
IC	Interval de Confiança
IT	Insuficiència Tricuspídica
FEVE	Fracció d'Ejecció del Ventricle Esquerre
HP	Hipertensió Pulmonar
HR	Hazard Ratio
MPOC	Malatia Pulmonar Obstructiva Crònica
PAP	Pressió Arterial Pulmonar
TAPSE	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>
VD	Ventricle Dret
VE	Ventricle Esquerre

ÍNDIX

RESUM.....	9
SUMMARY	11
1. INTRODUCCIÓ	13
1.1 La hipertensió pulmonar. Definició i classificació.....	13
1.1.1. La hipertensió pulmonar secundària a malaltia cardíaca esquerra.....	14
1.1.2. Fisiopatologia	16
1.1.3. Valor pronòstic de les cavitats dretes	18
1.1.4. Importància del problema: la hipertensió pulmonar en l'estenosi aòrtica	20
1.2 Diagnòstic	21
1.2.1. Cateterisme dret	21
1.2.2. Tècniques d'imatge	23
1.2.3. Noves guies europees	27
1.3 Tractament.....	31
2. JUSTIFICACIÓ	33
3. HIPÒTESIS.....	35
4. OBJECTIUS.....	37
5. PUBLICACIONS	39
5.1. Resum de material i mètodes.....	41
5.2. Primer article	45
5.3. Segon article	55
6. RESUM GLOBAL DE RESULTATS	65
7. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ	67

7.1. El grup d'alta probabilitat d'hipertensió pulmonar	67
7.2. El grup de probabilitat intermèdia	68
7.3. La fisiopatologia i la importància de les cavitats dretes.....	70
7.4. El perquè de les cavitats dretes.....	72
7.5. Valor del llindar de la insuficiència tricuspídica	74
7.6. Pronòstic de tots els pacients (amb i sense insuficiència tricuspídica).....	76
7.7. Els pacients sense insuficiència tricuspídica	77
7.8. Correlació entre les cavitats dretes i la insuficiència tricuspídica	78
7.9. Valor de la insuficiència tricuspídica com a variable aïllada.....	79
7.10. Limitacions	81
8. CONCLUSIONS	83
9. LÍNIES DE FUTUR	85
10. BIBLIOGRAFIA.....	87

RESUM

L'estenosi aòrtica és la valvulopatia més freqüent en el món occidental, i es preveu un augment de la seva prevalença i incidència en els propers anys. Una de les seves potencials complicacions és l'aparició d'hipertensió pulmonar, una condició que implica un pitjor pronòstic en les seves formes greus, especialment marcat per l'afectació del ventricle dret.

Les noves guies de l'*European Society of Cardiology* i de l'*European Respiratory Society* de l'any 2015 suggereixen una nova classificació de la hipertensió pulmonar en funció de seva probabilitat ecocardiogràfica. Per això, es proposa l'ús de la velocitat de la insuficiència tricuspídica de forma addicional a altres signes ecocardiogràfics suggestius d'una pressió pulmonar elevada. D'aquesta manera, la probabilitat d'hipertensió pulmonar es classifica en baixa, intermèdia i alta.

Estudis previs han demostrat que en l'estenosi aòrtica, l'alta probabilitat d'hipertensió pulmonar es relaciona amb un pitjor pronòstic. Es disposa, però, de poques dades sobre la resta de grups. D'altra banda, existeixen discrepàncies sobre el llinar òptim de la velocitat de la insuficiència tricuspídica a utilitzar per al cribratge de la hipertensió pulmonar; i cada vegada hi ha més evidència en reduir el seu valor de tall per a garantir un diagnòstic més precoç.

El primer estudi d'aquesta tesi doctoral ha demostrat com la incorporació de paràmetres ecocardiogràfics relatius a la dilatació de cavitats dretes (àrea de l'aurícula dreta $> 18\text{cm}^2$ i relació entre el ventricle dret i el ventricle esquerre > 1) en el model proposat per les guies europees permet una millor avaluació del risc preoperatori dels pacients amb estenosi aòrtica greu i hipertensió pulmonar secundària, especialment en el grup de probabilitat intermèdia.

El segon estudi ha demostrat que reduir el llinar de la insuficiència tricuspídica a 2.55 m/s, juntament amb les mesures mencionades de cavitats dretes, també permet

una millor estratificació del risc preoperatori d'aquests pacients, particularment en la probabilitat intermèdia d'hipertensió pulmonar. Ha mostrat tanmateix que els pacients sense insuficiència tricuspídica mesurable no estan exempts de risc, sobretot quan presenten dilatació de cavitats dretes.

Aquest projecte posa doncs de manifest la importància de l'avaluació sistemàtica de les cambres dretes del cor en l'estenosi aòrtica amb hipertensió pulmonar secundària; i proposa paràmetres ecocardiogràfics de fàcil i ràpida aplicació a la pràctica diària.

SUMMARY

Aortic stenosis is the most common form of valvular disease in the Western world, and its prevalence and incidence are predicted to increase in the coming years. One of the potential complications of severe aortic stenosis is pulmonary hypertension, which in its severe preoperative form has been associated with a worse prognosis.

The recently updated European Society of Cardiology and European Respiratory Society guidelines recommend using two echocardiographic signs suggestive of a high pulmonary pressure in addition to tricuspid regurgitation velocity peak for pulmonary hypertension estimation. Pulmonary hypertension probability is thus classified as “low”, “intermediate” and “high”.

Prior studies have shown that a "high" preoperative pulmonary hypertension probability has a negative impact on survival in patients with severe aortic stenosis. However, only limited data are available regarding other groups. On another side, some researchers have suggested that the tricuspid regurgitation velocity peak thresholds currently in use may often result in the misclassification of pulmonary hypertension probability. Current cut-off points may need to be reconsidered, because small increases in tricuspid regurgitation velocity, even at values that are considered normal, are independently associated with an increased mortality.

The first study of this PhD thesis proved that, for patients with severe aortic stenosis, a better preoperative prognosis evaluation can be obtained by incorporating right cavities measurements (right atrial area $> 18 \text{ cm}^2$ and right ventricular/left ventricular ratio > 1) into the model proposed by guidelines. The improvement in risk estimation was particularly marked for the “intermediate” probability group.

The second study showed that a tricuspid regurgitation velocity cut-off point of 2.55 m/s, in combination with the enlargement of the right cavities, allowed a better preoperative risk assessment of patients with pulmonary hypertension secondary to severe aortic

stenosis, with and without tricuspid regurgitation. As in the first study, the improvement in the prognosis estimation was particularly noted for the “intermediate” probability group.

The results of this PhD thesis highlight the importance of a systematic evaluation of the right-side cardiac chambers in aortic stenosis with secondary pulmonary hypertension.

The proposed echocardiographic parameters can be easily incorporated into daily practice.

1. INTRODUCCIÓ

1.1 LA HIPERTENSIÓ PULMONAR. DEFINICIÓ i CLASSIFICACIÓ.

La Hipertensió Pulmonar (HP) és un estat hemodinàmic i fisiopatològic heterogeni que pot observar-se en múltiples situacions clíniques i pot complicar la majoria de les malalties cardiovasculars i respiratòries. Es defineix com un augment de la pressió arterial pulmonar (PAP) mitjana per sobre de 25 mmHg en repòs, calculada mitjançant cateterisme dret ^{1,2}.

La seva prevalença a nivell mundial està estimada en un 1%, tot i que es preveu un augment de la seva incidència en els propers anys ³. De fet, algunes sèries descriuen una prevalença de fins al 10% en majors de 65 anys en els països occidentals, tractant-se doncs d'un problema de salut pública important ³.

Des de 1973, la *World Health Organization* ha proposat diferents classificacions de la HP. L'actualment vigent, exposada en la V Trobada Mundial l'any 2013 a Niça (França), classifica els pacients afectats d'HP en cinc grups, amb l'objectiu de categoritzar diferents entitats per similitud en la presentació clínica, les troballes patològiques, les característiques hemodinàmiques i l'estratègia de tractament. Aquestes categories són les següents:

- 1- Hipertensió arterial pulmonar;
- 2- Hipertensió pulmonar secundària a cardiopatia esquerra;
- 3- Hipertensió pulmonar secundària a malalties pulmonars;
- 4- Hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica i altres obstruccions de les artèries pulmonars;
- 5- Hipertensió pulmonar de mecanisme desconegut i/o multifactorial.

Malgrat que les dades epidemiològiques comparatives sobre la prevalença dels diferents grups són escasses, la majoria de col·lectius coincideixen que la malaltia cardíaca esquerra és la causa més comuna d'HP en el nostre medi ^{1,4}. En una de les més àmplies anàlisis retrospectives realitzades fins al moment, es va identificar la malaltia cardíaca esquerra com a causa d'HP en el 36% dels pacients referits per avaluació ⁵. No obstant, i a causa dels diferents valors de talls emprats per al seu diagnòstic ⁶⁻⁹, la prevalença real d'aquest tipus d'HP continua essent desconeguda.

1.1.1. LA HIPERTENSIÓ PULMONAR SECUNDÀRIA A MALALTIA CARDÍACA ESQUERRA

Aquesta tesi doctoral està centrada en l'estudi de la HP de tipus 2, és a dir, secundària a cardiopatia esquerra. Aquesta, per la seva banda, pot estar produïda per 3 grans entitats (figura 1):

- 1- La insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) conservada;
- 2- La insuficiència cardíaca secundària a disfunció sistòlica del ventricle esquerre (VE);
- 3- Les valvulopaties esquerres.

Cal destacar que en un mateix pacient poden coexistir diferents mecanismes clínics i hemodinàmics i, per tant, diferents causes d'HP.

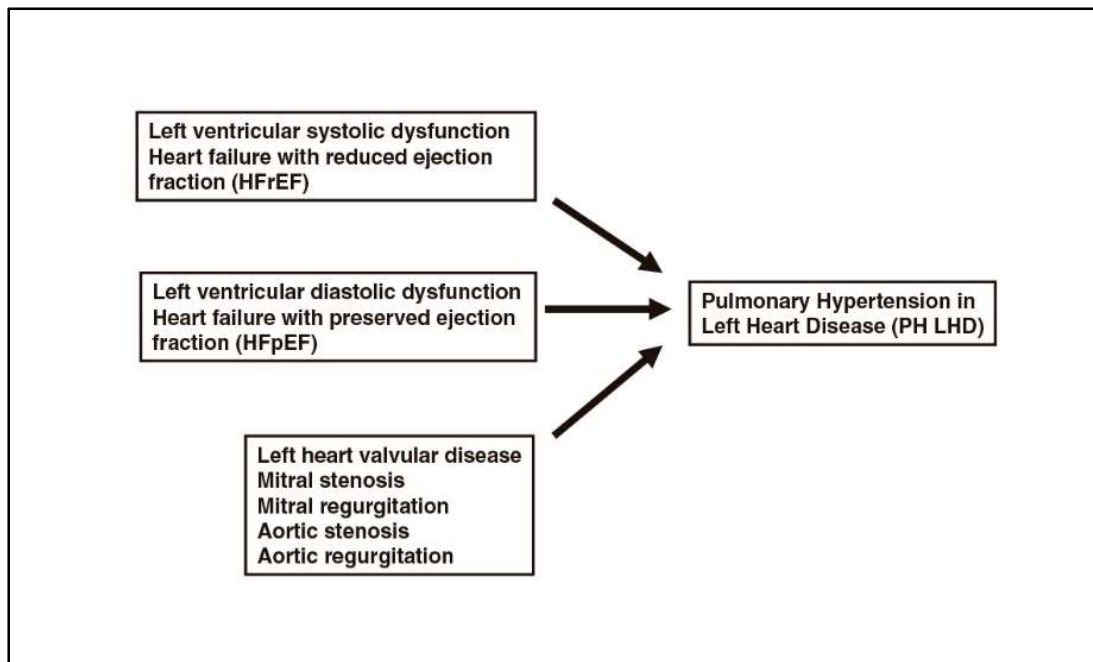


Figura 1: Causes etiològiques de la hipertensió pulmonar de tipus 2 segons la *World Health Organization*. Fang et al. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(9):913-33.

La malaltia valvular esquerra representa una causa etiològica important dins de la HP de tipus 2, havent-se arribat a ressenyar una prevalença de fins a un 49% en algunes sèries ¹⁰. La valvulopatia mitral va ser la primera a ser descrita ^{11,12}, i es va observar que aquells pacients que patien una HP greu presentaven un pronòstic pitjor, amb una taxa més elevada de complicacions perioperatòries i una major mortalitat ^{13,14}.

Des de la dècada dels 80, però, la població de pacients valvulars en el món occidental ha canviat. El declivi de la febre reumàtica i l'augment de l'esperança de vida s'han relacionat amb una disminució de la malaltia valvular reumàtica i amb un increment de la incidència de les malalties degeneratives. D'aquesta manera, avui dia, l'estenosi aòrtica (EA) és la valvulopatia primària més freqüent a Europa i Nord Amèrica, i es preveu un augment de la seva prevalença i incidència en els propers anys a causa de l'envelliment inexorable de la població ¹⁵.

Es desconeix la prevalença real de la HP de tipus 2 en l'EA degut als canviants punts de tall emprats per definir la seva presència en els diferents estudis. Tot i així, múltiples autors suggereixen que es tracta d'una complicació freqüent de l'EA, amb una prevalença del 61% per un llindar definitori de la HP de 30 mmHg de PAP sistòlica ¹⁶ (el que correspondria a una HP lleu) o del 47% per un llindar de 35 mmHg de PAP sistòlica ¹⁷ (el que correspondria a una HP moderada).

1.1.2. FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia de la HP secundària a EA està esquematitzada a la Figura 2.

Les cavitats esquerres

La sobrecàrrega de pressió al VE produïda per l'EA condueix al desenvolupament de mecanismes compensatoris que, amb l'evolució de la valvulopatia, poden arribar a tornar-se maladaptatius. En les fases inicials, l'increment de les pressions produeix una hipertròfia del VE que permet mantenir l'estrès de paret així com un volum batec i una funció sistòlica adequats ¹⁸. Amb el temps, però, aquesta hipertròfia deixa de ser compensatòria. L'evolució d'aquesta transició és complexa, però es creu que el dany miocitari, la desestructuració de la matriu extracel·lular i l'aparició de fibrosi en són els responsables ¹⁹.

Aquest remodelat miocàrdic advers està associat a un augment de la rigidesa de paret ¹⁹ i a una alteració de la relaxació (disfunció diastòlica). Aquests, alhora, produeixen un augment de la pressió telediastòlica per tal de mantenir un volum batec adequat. Paral·lelament, i per tal de garantir l'ompliment del VE, es produeix un increment de la pressió a l'aurícula esquerra (AE) que, amb el temps, acaba conduint a

la seva disfunció²⁰⁻²². L'augment de les pressions i la disfunció de les cambres esquerres del cor es transmeten de forma retrògrada al sistema vascular pulmonar, on es produeix un increment passiu de la PAP (component postcapil·lar), que constitueix l'origen de la HP de tipus 2^{18,21}.

En alguns pacients, la pròpia congestió venosa pot desencadenar un component superposat de remodelat vascular a través de la disfunció endotelial (reducció de la disponibilitat d'òxid nítric i augment de l'expressió d'endotelina²³), la dessensibilització a la vasodilatació induïda per pèptids natriurètics^{23,24}, i la vasoconstricció secundària a l'activació de vies neurohormonals^{7,25}. Aquests factors indueixen hipertròfia de la mitja i proliferació de l'íntima, amb un increment afegit de les resistències vasculares i de la PAP⁸ (component precapil·lar).

Les cavitats dretes

Com a resposta a l'elevació de les pressions vasculares pulmonars, també es produeixen canvis compensatoris a les cavitats dretes. El primer mecanisme és la hipertròfia del VD, que permet augmentar fins a 5 vegades la contractilitat miocàrdica i mantenir el que fisiopatològicament es denomina "acoblament" entre l'artèria pulmonar i el VD (*right ventricular-pulmonary artery "coupling"*). Si la sobrecàrrega de pressió es manté, augmenta l'estrès de paret (lleï de LaPlace) i disminueix la perfusió, produint-se un desequilibri entre l'oferta i la demanda d'oxigen, que acaba conduint a isquèmia, dilatació i disfunció del VD²⁶. El VD deixa de ser capaç de mantenir el flux cardíac i es "desacobla", començant d'aquesta manera la descompensació dreta^{27,28}. A més a més, el desenvolupament d'insuficiència tricuspídica (IT) funcional per dilatació de l'anell condueix a un increment de la sobrecàrrega de volum del VD, que contribueix encara més a la seva disfunció i a la disminució del rendiment cardíac dret^{27,28}.

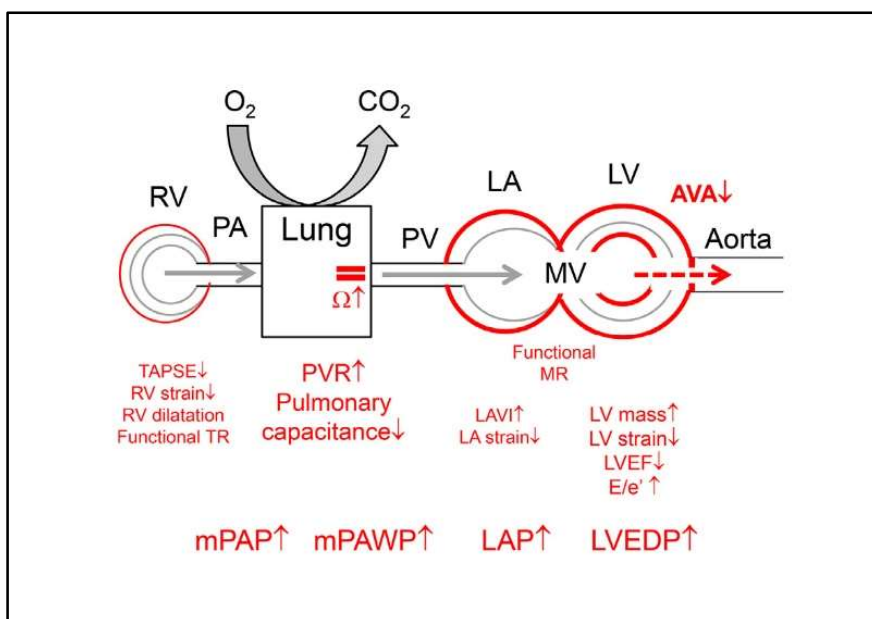


Figura 2: Fisiopatologia de la hipertensió pulmonar secundària a estenosi aòrtica severa. Maeder et al. *Trends Cardiovasc Med.* 2020; S1050-1738(20)30158-4.

1.1.3. VALOR PRONÒSTIC DE LES CAVITATS DRETES

Si bé, tradicionalment, s'havia subestimat l'impacte de la HP de tipus 2 en l'estructura i funció del VD en l'EA, en els darrers anys s'ha destacat la seva importància i el seu valor pronòstic.

En efecte, la disfunció del VD és una complicació no menyspreable d'aquesta valvulopatia, amb una incidència de fins el 24% en pacients amb FEVE conservada ²⁹ i de fins el 57% en pacients amb EA de baix flux baix gradient i FEVE reduïda ³⁰. De forma anàloga a altres tipus d'HP ^{31,32} o a altres patologies cardiovasculars, com són la insuficiència cardíaca ^{33,34} o l'infart de miocardi ³⁵, la disfunció del VD també ha demostrat ser un important predictor de morbimortalitat en l'EA ^{29, 36-39}.

En relació a la mida del VD, Lindman i col·laboradors ⁴⁰ van demostrar que en els pacients amb EA, la dilatació del VD estava associada a un increment de la mortalitat amb un Hazard Ratio (HR) de 1.70 (Interval de Confiança (IC) 95%: 1.11 - 2.59, p=0.01), arribant a augmentar fins a 2.20 (IC 95%: 1.24 - 3.90, p = 0.007) en els casos en els

quals la dilatació era almenys moderada ⁴¹. De forma similar, Ito i col·laboradors ⁴² van demostrar que la dilatació del VD estava associada a un risc més elevat de mortalitat després de la TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Replacement*) amb un HR de 2.61 (IC 95%: 1.45 - 4.65, p = 0.002), i que aquest augmentava especialment quan el diàmetre basal del VD era > 50 mm. Si bé no hem pogut trobar estudis específics sobre la HP secundària a EA amb cardioressonància magnètica, altres autors han demostrat la importància per aquesta tècnica de la dilatació del VD en termes de volums en els pacients amb HP de tipus 1 ^{43,44} i en la de tipus 3 per tromboembolisme pulmonar agut ⁴⁵⁻⁴⁷.

La dilatació i la disfunció del VD són, doncs, dos paràmetres de rellevància pronòstica en l'EA. De fet, la mida i la funció del VD estan íntimament lligades. En un estudi basat en un model computacional de mecànica biventricular en pacients sans i en pacients amb HP, es va observar que la relació entre el diàmetre telediastòlic del VD respecte al del VE era capaç de predir de forma fiable la contractilitat de la paret lliure del VD ⁴⁸.

D'altra banda, les aurícules també han demostrat tenir un impacte pronòstic en els pacients amb EA. L'aurícula esquerra és la que ha estat més àmpliament estudiada, i la seva dilatació ha demostrat ser un predictor independent de mortalitat ⁴⁹⁻⁵¹.

En relació a l'aurícula dreta (AD), existeix una gran evidència a la literatura científica que la seva dilatació està associada a un increment de la mortalitat en els pacients amb HP de tipus 1 ⁵²⁻⁵⁶. De fet, és tal l'impacte pronòstic que les guies europees ¹ consideren l'ús de l'àrea de AD per a l'estratificació del risc dels pacients amb HP de tipus 1. No obstant, existeixen pocs estudis que hagin analitzat l'afectació de l'AD en la HP de tipus 2. En l'estudi de Lindman i col·laboradors ⁴⁰ es va observar que la dilatació de l'AD estava associada a una mortalitat més elevada en els pacients amb IT moderada o severa, amb un HR de 2.18 (IC 95%: 1.21 - 3.94; p = 0.009); tot i que aquesta associació deixava de

ser estadísticament significativa en els casos d'IT absent o lleu, amb un HR de 1.56 (IC 95%: 0.90 - 2.70; $p = 0.11$). Manquen, per tant, més estudis que avaluïn de forma específica la dilatació i la rellevància pronòstica de l'AD en l'EA.

1.1.4. IMPORTÀNCIA DEL PROBLEMA: LA HIPERTENSIÓ PULMONAR EN L'ESTENOSI AÒRTICA

L'EA és la valvulopatia no congènita més freqüent en el nostre medi ^{1,57}. Degut a l'envelliment de la població, la seva incidència creix de forma exponencial cada any, amb un increment anual de 0.2% en el grup de 50-59 anys, de 1.3% en el de 60-69 anys, de 3.9% en el de 70-79 anys i de 9.8% en el grup de 80-89 anys ⁵⁷. D'aquesta manera, algunes sèries han descrit una prevalença de l'EA de fins el 12.4% en pacients majors de 75 anys, dels quals el 3.4% presentaven una forma greu de la malaltia ⁵⁸.

Com s'ha esmentat anteriorment, la HP és una complicació freqüent de l'EA. La seva presència, sobretot en les seves formes greus, s'ha correlacionat amb un risc més elevat d'esdeveniments i amb un pitjor desenllaç clínic, a curt i a llarg termini.

Clàssicament, i malgrat que els llistats aplicats per a definir el grau d'HP varien segons els estudis, s'ha classificat la gravetat de la HP en tres grups: lleu quan la PAP sistòlica es troba entre 35 i 44 mmHg, moderada quan es troba entre 45 i 59 mmHg i greu quan és > 60 mmHg. En els pacients amb EA, la HP moderada-severa s'ha relacionat amb una pitjor evolució a curt i llarg termini després del recanvi valvular. En efecte, els pacients amb una HP severa van mostrar un increment del risc de mortalitat de fins 6.9 vegades (IC 95%: 2.5 - 19.1, $p < 0.001$) en l'estudi de Zlotnick i col·laboradors ⁵⁹ i una supervivència als 5 anys de la cirurgia del 45% \pm 12% ($p < 0.001$) en l'estudi de Melby i col·laboradors ¹⁷. Per la seva banda, Roselli i col·laboradors ⁶⁰ van descriure una supervivència als 5 anys del recanvi valvular del 77% en els pacients amb una PAP sistòlica d'entre 35 i 50 mmHg. Aquests resultats també han estat observats en l'escenari

de la TAVI, amb una mortalitat del 39% en aquells pacients amb una PAP sistòlica entre 40 i 59 mmHg i de fins el 49% en aquells amb una PAP sistòlica \geq 60 mm Hg ⁶¹. Cal esmentar que aquells malalts amb una HP moderada-severa no intervinguts i tributaris a tractament conservador presenten un pronòstic funest ⁶².

Altres predictors associats a un pitjor pronòstic són l'edat avançada, el sexe masculí, la disfunció ventricular esquerra i dreta, la malaltia renal crònica i una mala classe funcional ^{63,64}.

1.2 DIAGNÒSTIC

El cateterisme dret és la tècnica *gold standard* pel diagnòstic d'HP, però el seu caràcter invasiu limita el seu ús a casos concrets en els pacients amb EA. L'ecocardiografia transtoràcica, en canvi, posseeix múltiples beneficis, entre les quals destaquen la seva rapidesa, la seva àmplia disponibilitat, la seva excel·lent relació cost-benefici, així com el seu caràcter no invasiu ni irradiant ^{65,66}. Per això, és la primera tècnica a realitzar, i juga un paper fonamental en el cribratge, diagnòstic i seguiment ^{1,66,67} dels pacients amb símptomes o signes suggestius d'HP.

1.2.1. CATETERISME DRET

El cateterisme dret continua sent actualment la tècnica *gold standard* per al diagnòstic d'HP ^{1,68}. Les guies europees ¹ defineixen la HP com una PAP mitjana \geq 25 mmHg, i diferencien la HP precapil·lar (pressió d'enclavament o pressió d'oclusió de l'artèria pulmonar normal $<$ 15 mmHg) de la postcapil·lar (pressió d'enclavament o pressió d'oclusió de l'artèria pulmonar \geq 15 mmHg). La HP associada a cardiopatia esquerra es de tipus postcapil·lar, i alhora, se'n poden distingir dos tipus: la HP postcapil·lar aïllada o la HP combinada (pre i postcapil·lar), d'acord amb les resistències vasculars pulmonars (Figura 3).

Cal destacar, però, i malgrat no estar incorporat encara a les directrius, que existeix una evidència creixent a la literatura científica que avala reduir el llindar diagnòstic de la HP, atès que una PAP mitjana *borderline* (entre 20 i 25 mmHg) ha demostrat estar associada a una mortalitat més elevada ⁶⁹⁻⁷³. Seguint aquesta línia, i en base a un important estudi que va incloure 1187 pacients i en el qual es va observar que la PAP mitjana en repòs determinada per cateterisme dret era de 14.0 ± 3.3 mmHg en individus sans ⁷⁴, el Simposi Mundial d'HP de l'any 2018 (*6th World Symposium on Pulmonary Hypertension* ^{75,76}) va suggerir una nova definició de la HP en la qual una PAP mitjana > 20 mmHg hauria de ser considerada en el límit superior de la normalitat.

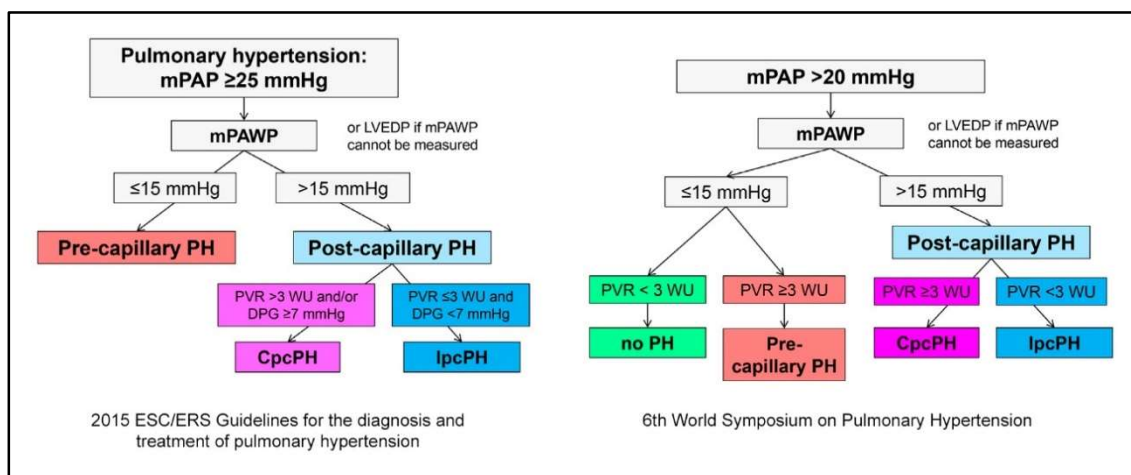


Figura 3: Classificació de la hipertensió pulmonar segons les guies europees de 2015 i segons el Sisè Simposi Mundial d'Hipertensió Pulmonar. Maeder et al. *Trends Cardiovasc Med.* 2020; S1050-1738(20)30158-4.

Malgrat l'alta precisió diagnòstica, el cateterisme és una tècnica invasiva no exempta de riscos, amb una morbiditat de fins al 1.1% i una mortalitat de fins al 0.055% en centres amb experiència ⁷⁷. D'altra banda, tot i que la pressió d'enclavament és essencial per a diferenciar la HP de tipus 2 de la precapil·lar, també és el paràmetre que està subjecte a més errors de mesura i d'interpretació ⁶⁸. Per una part, depèn del grau i del volum d'expansió del baló, i s'ha demostrat que un baló massa inflat pot augmentar falsament la pressió d'enclavament ⁷⁸. Per contra, un baló no suficientment expandit també pot

donar una lectura errònia de la pressió d'oclusió de l'artèria pulmonar, com s'observa en alguns casos de distorsió de l'anatomia vascular pulmonar proximal de pacients amb HP postcapil·lar ⁷⁹. Per altra banda, el moment òptim per a inflar el baló és també un tema controvertit: si bé les guies recomanen fer-ho al final de l'expiració, alguns autors han mostrat que la determinació telespiratòria pot induir a una mala classificació de fins el 30% dels pacients amb HP pre i postcapil·lar, en comparació de mesures automatitzades ⁸⁰ o de mesures realitzades en altres moments del cicle respiratori ⁸¹. Més enllà dels problemes tècnics, la pressió d'enclavament depèn de les condicions hemodinàmiques del pacient, com són la pressió arterial, la volèmia o l'ús concomitant de diürètics ⁹.

Les guies europees ¹ recomanen, abans de realitzar un cateterisme dret en la HP de tipus 2, optimitzar la patologia subjacent (grau de recomanació I, nivell d'evidència B) i la volèmia (grau de recomanació I, nivell d'evidència C) així com identificar i tractar altres causes que poguessin produir HP, com són la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), la síndrome d'apnees de la son i el tromboembolisme pulmonar agut o crònic (grau de recomanació I, nivell d'evidència C). De fet, les guies recentment publicades sobre Malaltia Valvular de l'*European Society of Cardiology* ⁸² no esmenten el cateterisme dret en l'EA, i a diferència de la versió prèvia de 2017 ⁸³, retiren la recomanació d'intervenir aquells pacients amb una EA asimptomàtica i una mesura invasiva de la PAP sistòlica > 60 mmHg (grau de recomanació IIa, nivell d'evidència C).

1.2.2. TÈCNiques D'IMATGE

Les tècniques d'imatge no invasives juguen un paper fonamental en el cribratge, diagnòstic i seguiment de la HP de tipus 2. Si bé la tècnica més habitual és l'ecocardiografia 2D pels beneficis anteriorment citats, la ressonància magnètica i la tomografia computeritzada també poden ajudar al diagnòstic.

En primer lloc, la ressonància permet avaluar la vàlvula i l'arbre aòrtics, així com calcular els volums i la funció d'ambdós ventricles ⁸⁴. De forma anàloga a l'ecocardiografia, la dilatació i la disfunció del VD han demostrat ser paràmetres de mal pronòstic per aquesta tècnica: un *strain* longitudinal de la paret lliure del VD alterat, així com un volum telediastòlic i telesistòlic del VD augmentats, s'han relacionat amb una pitjor supervivència a l'any de la implantació de TAVI ⁸⁵. La ressonància també permet determinar altres factors pronòstics com la presència de fibrosi miocàrdica macroscòpica o difusa, ambdues relacionades amb un estadi més avançat de la malaltia ^{86,87}. Hem de recordar, però, que es tracta d'una exploració llarga i de cost elevat, amb menor disponibilitat que l'ecocardiografia i que precisa d'una adequada realització de les apnees per part del pacient.

En segon lloc, tot i haver-hi menys estudis sobre el tema, també s'ha avaluat la HP en l'EA per tomografia computeritzada. En l'estudi de O'Sullivan i col·laboradors ⁸⁸, es va observar que una relació entre l'artèria pulmonar i l'aorta ascendent > 0.80 tenia una especificitat de fins el 88% per a predir la presència d'HP (definida com una PAP mitjana ≥ 25 mmHg per mesures invasives) en pacients amb EA tributaris a TAVI. En un altre estudi ⁸⁹, en el qual també es disposava de mesures per cateterisme dret, es va observar que un diàmetre del tronc de la pulmonar > 30.5 mm o de les artèries pulmonars principals > 27.5 mm predeia adequadament la presència d'HP ($p < 0.0001$ en tots els casos). L'estudi va anar més enllà i va observar que l'especificitat d'aquestes mesures augmentava fins a pràcticament el 100% quan s'incorporaven mesures relatives a les cambres dretes del cor (diàmetre en axial de l'AD i del VD). Altra vegada, la tomografia és una tècnica de cost elevat i irradiant, per la qual cosa el seu ús no està indicat per al diagnòstic d'HP en l'EA.

Per la seva banda, l'ecocardiografia ofereix múltiples avantatges en l'avaluació de la HP de tipus 2 secundària a EA.

En primer lloc, permet fer el diagnòstic de l'EA. Segons les guies de pràctica clínica, es poden descriure 4 grans categories ¹⁵:

- EA d'alt gradient: presència d'un gradient mig ≥ 40 mmHg, una velocitat màxima ≥ 4.0 m/s o una àrea valvular ≤ 1 cm² (o ≤ 0.6 cm²/m²).
- EA de baix flux i baix gradient amb FEVE reduïda: presència d'un gradient mig < 40 mmHg, una àrea valvular ≤ 1 cm², una FEVE $< 50\%$ i un volum batec indexat ≤ 35 mL/m²).
- EA de baix flux i baix gradient amb FEVE conservada: presència d'un gradient mig < 40 mmHg, una àrea valvular ≤ 1 cm², una FEVE $\geq 50\%$ i un volum batec indexat ≤ 35 mL/m²).
- EA amb flux normal però baix gradient i FEVE conservada: presència d'un gradient mig < 40 mmHg, una àrea valvular ≤ 1 cm², una FEVE $\geq 50\%$ i un volum batec indexat > 35 mL/m²).

En segon lloc, l'ecocardiografia permet estudiar altres formes de cardiopatia esquerra que puguin afegir-se a l'EA i complicar l'evolució de l'HP, com altres tipus de valvulopaties o la insuficiència cardíaca. Permet tanmateix avaluar variables d'interès pronòstic com la mida, funció i grau d'adaptació del VD ^{66,67}, així com l'àrea de l'AD ⁴⁰. D'entre les diverses mesures ecocardiogràfiques de la funció del VD, l'excursió sistòlica del pla anular tricuspídi (TAPSE - *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) és la que ha estat més extensament estudiada ⁹⁰⁻⁹², i un TAPSE < 17 mm ha estat validat com a predictor independent de mal pronòstic en l'EA ²⁹. Respecte a la mida i dilatació del VD, a causa de la seva morfologia més complexa i de la seva posició més anterior que dificulten el càlcul de volums i condicionen una variabilitat intra i interobservador massa elevades, les guies recomanen valorar-ne els diàmetres ^{1,41,90}. Així doncs, un diàmetre basal > 41 mm i un diàmetre migventricular > 35 mm es consideren indicatius de dilatació del VD ⁴¹. De fet, estudis previs que han avaluat el VD en l'EA han utilitzat el diàmetre

basal del VD en el pla apical 4 cambres ^{40,42}. Possiblement en el futur, gràcies al desenvolupament de l'ecocardiografia 3D, sigui possible obtenir de forma més fiable mesures volumètriques d'aquesta cavitat ⁹³. Finalment, en relació a l'AD, tot i que existeixen estudis que han intentat validar els seus volums per ecocardiografia 2D ^{94,95}, les guies segueixen recomanant la seva avaluació a través de l'àrea calculada en el pla apical 4 cambres ^{1,41,96}, considerant-se una AD dilatada aquella que presenta una àrea telesistòlica > 18 cm².

En tercer lloc, l'ecocardiografia permet estimar el grau d'HP i de forma indirecta la PAP sistòlica a través de la velocitat de la IT, la vena cava inferior i la fórmula de Bernoulli. Es considera que en absència d'estenosi valvular pulmonar o obstrucció del tracte de sortida del VD, la PAP sistòlica és igual a la pressió sistòlica del VD. Aquesta última es pot determinar addicionant la pressió de l'AD al gradient de pressió sistòlic entre l'AD i el VD, que al seu torn es calcula mitjançant l'equació de Bernoulli modificada ($\Delta P = 4(V)^2$, on V és la velocitat màxima de la IT). Per la seva banda, la pressió a l'AD pot ser estimada a través del diàmetre i col·lapse inspiratori de la vena cava inferior. D'aquesta manera, una vena cava inferior ≤ 20 mm amb un col·lapse > 50% suggereix una pressió normal a l'AD (entre 0 a 5 mmHg) mentre que un diàmetre ≥ 21 mm amb un col·lapse < 50% suggereix una pressió elevada (entre 10 i 20 mmHg). En els casos on només es compleix una única condició, es pot assumir una pressió de l'AD d'entre 5 i 10 mmHg ⁵².

Una de les bases per a l'estimació del grau d'HP és doncs la velocitat de la IT. No obstant, diferents experts suggereixen que els llindars proposats per les guies poden induir a una classificació errònia de la HP, atès que petits increments en la velocitat de la IT, fins i tot en rangs considerats dins de la normalitat, han estat associats a una mortalitat més elevada en altres tipus d'HP ^{73,97-100}. Per posar un exemple, en l'estudi de Huston ⁹⁹ i col·laboradors, amb una població de 47 784 individus, i en el qual es

disposaven de mesures invasives i estimacions obtingudes per ecocardiografia, el risc associat a una velocitat de la IT de 2.8 m/s va ser de més del doble (HR 2.08; IC 95%: 1.83 - 2.37, $p = 0.03$) respecte a un valor de referència de 1.9 m/s. Per altra part, un important treball de Marra i col·laboradors ¹⁰¹, que va incloure una anàlisi prospectiva i una posterior metaanàlisi, va proposar que el llindar d'IT pel cribratge d'HP hauria de ser de 2.55 m/s en subjectes sans, i no de 2.8 m/s com suggereixen les guies ¹. Aquests resultats estan en la línia dels estudis sobre la HP *borderline* anteriorment citats i donen suport a la tendència actual a disminuir el llindar diagnòstic de la HP ⁶⁹⁻⁷³.

Per un altre costat, cal esmentar que la majoria d'estudis no inclouen aquells pacients sense IT o amb una IT insuficient per estimar de forma fiable la PAP. Considerem que aquest grup de pacients no ha de ser ignorat ja que s'ha demostrat que l'absència d'IT mesurable no equival a l'absència d'HP, i que fins a un 47% de pacients sense IT tenen HP per mesures invasives ¹⁰².

En quart i últim lloc, el paper de l'ecocardiografia va més enllà del moment del diagnòstic, i és també una tècnica clau per al seguiment d'aquests pacients ¹⁰³, permetent valorar l'aparició de signes predictors d'empitjorament clínic i avaluant l'efecte del tractament. En aquest aspecte, les guies de pràctica clínica recomanen una estratègia terapèutica *goal-oriented*, és a dir, basada en indicadors pronòstics com a objectius de tractament, entre els quals destaca l'avaluació del VD ¹.

1.2.3. NOVES GUIES EUROPEES DE PRÀCTICA CLÍNICA SOBRE EL DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT DE LA HIPERTENSIÓ PULMONAR (2015)

Fins a la publicació de les guies de pràctica clínica sobre el diagnòstic i tractament de la Hipertensió Pulmonar de l'*European Society of Cardiology* i de l'*European Respiratory Society* ¹ l'any 2015, la pràctica habitual en la majoria de gabinets d'ecocardiografia era

realitzar un càlcul estimat de la PAP mitjançant l'equació modificada de Bernoulli, basada en la velocitat pic de la IT i en la pressió auricular dreta ¹. En certes ocasions però, la mesura de la velocitat màxima de la IT pot resultar imprecisa. Les principals causes són una visualització deficient del senyal de la IT (especialment quan està absent o és mínima) i una alineació insuficient entre el flux regurgitant i el senyal Doppler. D'altra banda, en els pacients amb IT greu, la velocitat de la IT pot no sols estar subestimada ¹⁰⁴ (no podent-se emprar per tant per a descartar HP) sinó també sobreestimada ^{105,106} per assumpcions inexactes de la pressió de l'AD. En efecte, en la IT greu el flux es torna laminar i les pressions entre les dues cavitats pràcticament s'igualen, pel que la fórmula de Bernoulli deixa de ser vàlida al no reflectir el gradient entre l'AD i el VD ^{107,108}. De la mateixa manera, en els casos en els que la pressió de l'AD està elevada o la contractilitat del VD reduïda, aquest gradient també es pot veure subestimat malgrat una PAP alta ¹⁰⁹.

L'estimació de la pressió auricular dreta també pot resultar inexacta per imprecisions en el càlcul dels seus components, com són la mida i capacitat de col·lapsar de la vena cava inferior. De fet, estudis previs han demostrat una baixa precisió en l'estimació de la pressió de l'AD per ecocardiografia en comparació de mesures invasives per cateterisme dret ^{110,111}. Un exemple n'és l'estudi de Magnino i col·laboradors ¹¹⁰ que van analitzar la vena cava inferior en base a la seva mida i capacitat de col·lapsar utilitzant el mode M i el mode biplanar en l'eix llarg i l'eix curt del pla subcostal. Les tres mesures es van correlacionar de forma significativa amb la pressió auricular obtinguda per cateterisme dret, però en tots els casos l'associació va ser modesta, amb un coeficient de Spearman de com a màxim 0.15.

Per les raons esmentades, l'estimació de la PAP per ecocardiografia pot derivar en errors. De fet, diversos autors han demostrat una correlació modesta en termes de sensibilitat i especificitat entre els càlculs obtinguts per ecocardiografia Doppler i cateterisme dret, especialment quan la HP és lleu o moderada ^{106,112}.

Arran d'aquestes limitacions, les noves guies europees de l'any 2015 han suggerit canviar el paradigma diagnòstic de la HP per ecocardiografia. Si bé es continua recomanant mesurar la velocitat màxima de la IT a través del Doppler continu com a variable principal, es defensa que la HP no es pot definir únicament per aquest paràmetre, especialment en els casos d'HP lleu o asimptomàtica. Per això, es proposa classificar els pacients en funció de la probabilitat de presentar HP (en baixa, intermèdia o alta; taula 1), tenint en compte variables ecocardiogràfiques addicionals que reforcin la sospita d'HP, independentment de la velocitat màxima de la IT. Aquestes variables es centren en avaluar la mida i la sobrecàrrega de pressió del VD, el patró del flux de sortida del VD, la velocitat de la insuficiència pulmonar, el diàmetre de l'artèria pulmonar i les estimacions de la pressió auricular dreta ^{41,90} (taula 2). Es proposa una classificació d'aquests signes en tres categories (taula 2): A- Ventricles; B- Artèria pulmonar; C- Vena cava inferior i aurícula dreta; i es recomana l'avaluació d'almenys dos d'ells, pertanyents a categories diferents.

D'aquesta manera, es considera que existeix una probabilitat alta d'HP quan la velocitat de la IT és ≥ 2.9 m/s i va acompanyada de dos signes ecocardiogràfics addicionals, o quan la velocitat de la IT és ≥ 3.4 m/s, sense necessitat de signes addicionals. Si la velocitat de la IT és ≤ 2.8 m/s (o no mesurable) i no hi ha cap signe addicional, es considera que la probabilitat d'HP és baixa. La resta de casos es consideren de probabilitat intermèdia: quan la velocitat de la IT és ≤ 2.8 m/s (o no mesurable) però existeixen almenys dos signes addicionals, o quan la velocitat de la IT és d'entre 2.9 i 3.4 m/s i no s'observen altres signes suggestius d'HP.

Taula 1. Probabilitat ecocardiogràfica d'hipertensió pulmonar. Galiè N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	High
>3.4	Not required	

Taula 2. Signes ecocardiogràfics addicionals recomanats per a la classificació de la probabilitat d'hipertensió pulmonar. Galiè N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.

A: The ventricles	B: Pulmonary artery	C: Inferior vena cava and right atrium
Right ventricle/ left ventricle basal diameter ratio >1.0	Right ventricular outflow Doppler acceleration time <105 msec and/or midsystolic notching	Inferior cava diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50 % with a sniff or <20 % with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m/sec	Right atrial area (end-systole) >18 cm ²
	PA diameter >25 mm.	

Tornant a l'EA, i com s'ha mencionat anteriorment, estudis previs a la publicació d'aquestes noves guies van demostrar que una HP moderada-severa estava associada a un pitjor pronòstic i a un augment de la mortalitat a mitjà i llarg termini en aquests pacients ^{113,114,115}. A dia d'avui, existeixen només dos grans estudis que han avaluat l'impacte de la HP en l'EA greu d'acord amb les noves guies d'HP ¹. Tots dos estudis han demostrat que el grup d'alta probabilitat estava associat a una pitjor supervivència a curt i llarg termini després de la substitució valvular aòrtica (quirúrgica o percutània) ^{116,117}. En canvi, el grup de probabilitat intermèdia, malgrat mostrar un risc incrementat de mortalitat durant el seguiment, no va assolir la significació estadística en cap dels dos casos. En el treball de Nijenhuis i col·laboradors ¹¹⁷ la HR va ser de 1.11 (IC 95%: 0.74-1.67, p = 0.62) i en el de Levy i col·laboradors ¹¹⁶ de HR 1.25 (IC 95%: 0.97-1.62, p = 0.08); suggerint que es tracta d'un grup no exempt de risc. De fet, l'estudi de Zuern i col·laboradors ¹⁶ previ a la publicació de les noves guies ¹ va demostrar que una HP lleu-moderada (definida com una PAP sistòlica d'entre 30 i 60 mmHg) estava associada a un major risc de mortalitat en els pacients amb EA tributaris a recanvi valvular, amb un HR de 4.9 (IC 95%: 1.1 - 21.8, p = 0.001).

1.3 TRACTAMENT

No existeix cap tractament específic aprovat per a la HP de tipus 2 ⁸. Els fàrmacs acceptats per al tractament de la HP de tipus 1 han demostrat no sols no tenir cap benefici ¹¹⁸ sinó comportar efectes adversos importants, per la qual cosa les guies de pràctica clínica desaconsellen el seu ús ^{1,119}. Existeixen múltiples estudis actius que investiguen l'eficàcia i la seguretat de vasodilatadors pulmonars selectius, però a dia d'avui el tractament de la HP de tipus 2 segueix tenint com a objectiu principal corregir l'entitat subjacent (recomanació classe I, nivell d'evidència C) ^{1,8}. En el cas de l'EA, això inclou el recanvi valvular (quirúrgic o percutani) i/o l'optimització de la insuficiència cardíaca sobreafegida ⁸, havent demostrat ambdues actuacions una millora del

pronòstic d'aquests pacients ⁶. Cal descartar i tractar tanmateix altres causes concomitants d'HP com són les malalties pulmonars, la síndrome d'apnees i hipoapnees de la son i el tromboembolisme pulmonar crònic.

2. JUSTIFICACIÓ

La HP de tipus 2 és doncs una complicació freqüent de l'EA i quan és important, comporta un impacte negatiu en la seva evolució. Fins a la data d'avui, hi ha pocs estudis que hagin validat el pronòstic d'aquests pacients mitjançant l'ecocardiografia i l'aplicació de les noves guies d'HP. En els estudis existents, s'ha demostrat que l'alta probabilitat d'HP està associada a una mortalitat més elevada. La probabilitat intermèdia també s'ha relacionat amb un increment del risc, però no ha assolit la significació estadística respecte al grup de baixa probabilitat. No obstant, no existeixen treballs que avaluïn el pronòstic del grup de probabilitat intermèdia en funció de la presència o absència dels signes ecocardiogràfics proposats per les guies. D'altra banda, cada vegada hi ha més evidència de la importància d'avaluar les cavitats dretes en l'EA, així com de reconsiderar el llindar de la velocitat de la IT per a la valoració de la probabilitat ecocardiogràfica d'HP.

Per aquests motius, i ateses l'alta prevalença i incidència d'aquesta valvulopatia, considerem que identificar de forma precoç aquells pacients que presentin signes indicatius d'una evolució pitjor podria millorar el seu pronòstic.

3. HIPÒTESIS

Les hipòtesis plantejades en aquesta tesi doctoral són les següents:

1. La incorporació de signes ecocardiogràfics de cavitats dretes a la velocitat de la IT en pacients amb EA greu, permet una millor classificació del risc preoperatori, especialment en el grup de probabilitat intermèdia.
2. La disminució del llindar de la velocitat de la IT permet una millor avaluació, per ecocardiografia, del pronòstic preoperatori relatiu a la HP dels pacients amb EA greu.

4. OBJECTIUS

Objectiu principal

L'objectiu d'aquesta tesi doctoral consisteix a avaluar l'aplicació de les noves guies d'HP de l'*European Society of Cardiology* i de l'*European Respiratory Society* (2015) en el pronòstic preoperatori dels pacients amb EA greu, després de la substitució valvular, mitjançant l'estudi de les cavitats dretes i el llinard de la velocitat de la IT.

Objectius secundaris

1. Avaluar, d'acord amb les recomanacions de les guies europees, si la incorporació de signes ecocardiogràfics de cavitats dretes (àrea de l'AD > 18 cm² i relació VD/VE > 1) addicionals a la velocitat de la IT, permet una millor diferenciació del grup de probabilitat intermèdia d'HP, en termes de mortalitat global a mitjà - llarg termini.
2. Avaluar el pronòstic preoperatori dels pacients amb EA greu, en termes de mortalitat global a mitjà -llarg termini, aplicant dos llinars diferents de la velocitat de la IT per a la valoració de la probabilitat d'hipertensió pulmonar (2.8 m/s i 2.55 m/s).
3. Avaluar, d'acord amb les guies europees, el pronòstic preoperatori dels pacients amb EA greu sense IT mesurable mitjançant l'estudi de cavitats dretes.

5. PUBLICACIONES

5.1. RESUM DE MATERIAL I MÈTODES

Població a estudi

Aquest projecte de tesi doctoral ha estat elaborat a partir del registre PRECIR, iniciat a l'Hospital del Mar (Barcelona, Espanya) per a l'estudi de pacients valvulars (cohort unicèntrica). Es tracta d'una base de dades en la qual s'han inclòs de manera prospectiva i consecutiva aquells pacients tributaris i acceptats per a cirurgia de recanvi valvular.

Es van estudiar els pacients sotmesos a cirurgia per EA des de gener de 2005 fins a juny de 2018. Es van excloure els malalts amb insuficiència aòrtica aïllada, aquells en els quals la valvulopatia principal era una altra que l'aòrtica, i els que precisaven de doble recanvi valvular (EA greu amb insuficiència mitral moderada o IT greu). D'aquesta manera, la població va ser de 429 pacients en el primer estudi, i en tractar-se d'una cohort activa, de 444 pacients en el segon estudi. Tots ells van ser intervinguts a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, Espanya), centre de referència per a cirurgia cardíaca de l'Hospital de la Mar.

Ambdós estudis han estat dissenyats en base als principis de la Declaració d'Hèlsinki, es van idear segons les Guies de Bona Pràctica Clínica i van ser aprovats per les Juntes de Revisió de les institucions del CEIm-Parc de Salut Mar.

Variables d'interès i seguiment

Després de l'acceptació per a cirurgia per part de l'equip mèdicoquirúrgic, es va realitzar un estudi ecocardiogràfic a tots els pacients, així una visita preoperatòria en la qual es van recollir les principals variables sociodemogràfiques i clíniques. Després de la cirurgia, es va dur a terme un seguiment clínic al mes, als 3 i 12 mesos de la intervenció.

Posteriorment, el seguiment va ser anual, o quan el pacient el sol·licitava. Els esdeveniments clínics van ser registrats en una base de dades informatitzada.

Tots els estudis ecocardiogràfics van ser realitzats per facultatius cardíologs especialistes en Imatge amb els equips d'ultrasons comercialment disponibles (equip Vivid 7 i E9 General Electric Healthcare Vingmed; *software* EchoPAC), d'acord amb les recomanacions de l'*American Society of Echocardiography* i de l'*European Association of Cardiovascular Imaging guidelines* ⁴¹. Si bé la inclusió dels pacients en el registre PRECIR va ser de tipus prospectiu, l'estudi de la cohort es va fer de manera retrospectiva i una part de les variables ecocardiogràfiques va ser adquirida en base a les imatges guardades en el servidor.

Classificació dels pacients en grups de probabilitat d'HP

En una primera anàlisi, i amb l'objectiu de valorar la mortalitat per totes les causes després del recanvi valvular aòrtic, es va dividir la població a estudi en 3 grups en funció de la probabilitat de presentar HP, d'acord amb les guies europees ¹. Per al primer estudi, es van obtenir els següents grups: probabilitat baixa (n = 247, 57%), probabilitat intermèdia (n = 117, 27%) i probabilitat alta (n = 65, 16%).

Amb l'objectiu d'avaluar l'impacte pronòstic de l'AD i del VD en el primer treball, es va dividir el grup de probabilitat intermèdia en dos subgrups. El subgrup 2a (n = 27) incloïa aquells pacients amb cavitats dretes dilatades (àrea de AD > 18 cm² i relació VD/VE > 1) i una velocitat de la IT no mesurable o ≤ 2.8 m/s; mentre que el subgrup 2b (n = 90) incloïa aquells pacients amb una velocitat de la IT d'entre 2.9 i 3.4 m/s que només presentaven un signe ecocardiogràfic addicional o que no en presentaven cap. Tots els grups van ser comparats amb el grup de baixa probabilitat, considerat el grup de referència.

Per a la realització del segon treball es van obtenir nous grups en base als dos llindars de la velocitat de la IT anteriorment esmentats (2.55 i 2.8 m/s). Amb el llindar proposat per les guies (2.8 m/s), es van obtenir els següents grups: probabilitat baixa (n = 256, 58%), probabilitat intermèdia (n = 119, 27%) i probabilitat alta (n = 69, 15%). Aplicant el nou llindar (2.55 m/s), 47 pacients del grup de baixa probabilitat van ser classificats en el grup de probabilitat intermèdia, mentre que 9 pacients del grup intermedi van passar a formar part del grup d'alta probabilitat. D'aquesta manera, amb el nou llindar, es van obtenir els següents grups: probabilitat baixa (n = 209, 47%), probabilitat intermèdia (n = 157, 35%) i probabilitat alta (n = 78, 18%). En una primera anàlisi, es van estudiar només aquells pacients que presentaven una IT mesurable. Posteriorment es van realitzar les mateixes anàlisis incloent-hi tots els pacients. Tots els grups van ser comparats amb els seus respectius grups de baixa probabilitat, considerats els grups de referència.

Avaluació del pronòstic

En la nostra sèrie s'ha avaluat el pronòstic a través de la mortalitat per totes les causes en disposar només de l'estat vital del pacient, i no del motiu de la defunció; de forma semblant a estudis previs que han avaluat el pronòstic de la HP en pacients amb EA ^{116,117}. Efectivament, la principal causa de mort en els pacients valvulars està relacionada amb esdeveniments cardiovasculars, tal com han descrit registres recents ^{1,120}.

Anàlisi estadística

Les diferents anàlisis es van realitzar amb el programari estadístic R, versió 3.4.2 (R *Foundation for Statistical Computing*).

5.2. PRIMER ARTICLE

Títol:

Impact of preoperative measurement of right heart chambers in the evaluation of pulmonary hypertension following aortic valve replacement.

Autors:

Mercè Cladellas, Cora Garcia-Ribas, Mirea Ble, Miquel Gómez, Núria Farré, Aleksandra Mas-Stachurska, Consol Ivern, Joan Vila, Julio Martí-Almor.

Revista:

CHEST journal

IF (2020) = 9.410 (Q1)

Data de publicació:

Juny de 2020

Referència:

Chest. 2020; 157(6):1597-1605. doi: 10.1016/j.chest.2019.12.017. Epub 2020 Jan 17.

doi:10.1016/j.chest.2019.12.017

doi:10.1016/j.chest.2019.12.017

doi:10.1016/j.chest.2019.12.017

doi:10.1016/j.chest.2019.12.017

doi:10.1016/j.chest.2019.12.017

doi:10.1016/j.chest.2019.12.017

doi:10.1016/j.chest.2019.12.017

doi:10.1016/j.chest.2019.12.017

doi:10.1016/j.chest.2019.12.017

5.3. SEGON ARTICLE

Títol:

Importance of tricuspid regurgitation velocity threshold in risk assessment of pulmonary hypertension-long term outcome of patients submitted to aortic valve replacement.

Autors:

Cora Garcia-Ribas, Mirea Ble, Miquel Gómez, Aleksandra Mas-Stachurska, Núria Farré-López, Mercè Cladellas.

Revista:

Frontiers in Cardiovascular Medicine

IF (2020) = 6.050 (Q1)

Data de publicació:

Novembre de 2021

Referència:

Front. Cardiovasc. Med.,2021 <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.720643>



Importance of Tricuspid Regurgitation Velocity Threshold in Risk Assessment of Pulmonary Hypertension-Long-Term Outcome of Patients Submitted to Aortic Valve Replacement

Cora Garcia-Ribas^{1,2*}, Mirea Ble¹, Miquel Gómez^{1,2,3}, Aleksandra Mas-Stachurska¹, Núria Farré-López^{1,2,3} and Mercè Cladellas^{1,2,3}

¹ Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, ² Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ³ IMIM-Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Leonid Goubergrits,
Charité–Universitätsmedizin
Berlin, Germany

Reviewed by:

Renzo Cecere,
McGill University, Canada
Dan Rusinaru,
University Hospital Center
(CHU), France

*Correspondence:

Cora Garcia-Ribas
coragarcia@mar.cat
orcid.org/0000-0002-3589-7597

Specialty section:

This article was submitted to
Cardiovascular Imaging,
a section of the journal
Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: 04 June 2021

Accepted: 27 September 2021

Published: 10 November 2021

Citation:

Garcia-Ribas C, Ble M, Gómez M,
Mas-Stachurska A, Farré-López N
and Cladellas M (2021) Importance of
Tricuspid Regurgitation Velocity
Threshold in Risk Assessment of
Pulmonary Hypertension-Long-Term
Outcome of Patients Submitted to
Aortic Valve Replacement.
Front. Cardiovasc. Med. 8:720643.
doi: 10.3389/fcvm.2021.720643

Background: The upper physiological threshold for tricuspid regurgitation velocity (TRV) of 2.8 m/s proposed by the Pulmonary Hypertension (PH) guidelines had been questioned. The aim of this study was to evaluate the prognostic significance of preoperative PH in patients with aortic stenosis, long-term after valve replacement, using two different TRV thresholds (2.55 and 2.8 m/s).

Methods: Four hundred and forty four patients were included (mean age 73 ± 9 years; 55% male), with a median follow-up of 5.8 years (98% completed). Patients were divided into three PH probability groups according to guidelines (low, intermediate and high) for both thresholds (TRV ≤ 2.8 m/s and TRV ≤ 2.55 m/s), using right atrial area > 18 cm² and right ventricle/left ventricle ratio > 1 as additional echocardiographic variables.

Results: In patients with measurable TRV ($n = 304$), the low group mortality rate was 25% and 30%, respectively for 2.55 and 2.8 m/s TRV thresholds. The intermediate group with TRV > 2.55 m/s was an independent mortality risk factor (HR 2.04; 95% CI: 1.91 to 3.48, $p = 0.01$), in contrast to the intermediate group with TRV > 2.8 m/s (HR 1.44; 95% CI: 0.89 to 2.32, $p = 0.14$). Both high probability groups were associated with an increased mortality risk, as compared to their respective low groups. When including all patients (with measurable and non-measurable TRV), both intermediate groups remained independently associated with an increased mortality risk: HR 1.62 (95% CI 1.11 to 2.35 $p = 0.01$) for the new cut-off point; and HR 1.43 (95% CI: 0.96 to 2.13, $p = 0.07$) for guidelines threshold.

Conclusion: A TRV threshold of 2.55 m/s, together with right cavities measures, allowed a better risk assessment of patients with PH secondary to severe aortic stenosis, with or without tricuspid regurgitation.

Keywords: pulmonary hypertension, echocardiography, tricuspid regurgitation threshold, aortic stenosis (AS), left heart valve disease

INTRODUCTION

Pulmonary hypertension (PH) is a potential complication of many cardiovascular and respiratory diseases. Transthoracic Doppler echocardiography remains the most important non-invasive screening tool due to its widespread availability and ease of use. The current guidelines from the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society (ESC/ERS) (1) recommend grading PH probability based on tricuspid regurgitation velocity (TRV) peak at rest and on additional echocardiographic signs suggestive of PH. PH probability is thus classified as low ($TRV \leq 2.8$ m/s), intermediate ($TRV 2.9\text{--}3.4$ m/s) and high ($TRV >3.4$ m/s). However, certain authors have suggested that PH estimation may often be misclassified by traditional thresholds (2), and that current cut-off points may need to be reconsidered, since small increases in TRV, even at values considered normal, are independently associated with an increased mortality (3–5). In this regard, an interesting investigation by Marra et al. (6) proposed that TRV cut-off should be lowered to 2.55 m/s in healthy individuals.

PH is an important contributor to morbidity and mortality in patients with aortic stenosis (7). Previous reports showed that a high PH probability was related to an increased morbidity and mortality (8, 9). In these studies, the intermediate probability groups were also associated with worse outcomes, but did not reach significance on multivariate analysis. On another hand, a recent study showed that the incorporation of right cavities measurements as additional echocardiographic signs to TRV, allowed a better prognostic classification of patients with severe aortic stenosis after valve replacement (10). Thus, according to the current ESC/ERS guidelines, the aim of the present study was to evaluate the preoperative PH prognosis of patients with severe aortic stenosis, by using two different TRV thresholds: the 2.8 m/s proposed by current guidelines and a new cut-off point of 2.55 m/s, together with right cavities measurements.

METHODS

Research Question and Study Design

An observational cohort with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement was included from January 2005 to June 2018 at the Department of Cardiology of the Hospital del Mar (Barcelona, Spain). The database contains detailed clinical information of risk factors, number of replaced valves, postoperative complications, and an annual follow-up. All patients underwent surgery (aortic valve replacement) at our reference hospital (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). Patients with isolated aortic insufficiency or double valve replacement, and patients submitted to transcatheter aortic valve replacement were excluded.

The study was approved by the institutional review boards at the CEIm-Parc de Salut Mar institution (approval number 2019/8278) and was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki.

Endpoints and Definitions

The main aim of this study was to investigate the prognostic significance of preoperative PH secondary to severe aortic stenosis, long-term after aortic valve replacement, using two different TRV thresholds ($TRV \leq 2.55$ m/s and $TRV \leq 2.8$ m/s), together with right cavities measurements.

In order to assess all-cause mortality following aortic valve replacement, patients were divided into three PH probability groups as proposed by ESC/ERS guidelines (low, intermediate, and high), for both thresholds. Right atrial area (RAA) >18 cm² and right ventricle (RV)/left ventricle ratio >1 were used as additional echocardiographic variables (Table 1). The presence of a single echocardiographic sign did not change the PH probability level.

In a first analysis, only patients with measurable tricuspid regurgitation (TR) were studied. Same analyses were subsequently performed including all patients. All groups were compared to their respective low PH probability group, considered the reference group. Finally, the association between TRV and right cavities measurements was explored.

Study Protocol

Preoperative variables included classic cardiovascular risk factors, history of myocardial infarction, atrial fibrillation or flutter, stroke, New York Heart Association functional class III or IV, left ejection fraction $<50\%$, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) when FEV1 was $<70\%$, or if the diagnosis was previously made by a physician. All patients underwent coronary angiography before surgery and the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation score was recorded for each one. Definitions of risk factors have been previously described (11).

Clinical Follow-Up

After aortic valve replacement, clinical appointments were carried out at discharge, and later on at 3 and 12 months. After this period, follow-up appointments were performed once a year by a cardiologist or when the patient requested it at our institution. All clinical events were recorded in a computerized database.

Doppler Echocardiographic Methods

A standard 2D echocardiography was performed in all patients before undergoing surgery, in order to evaluate TR degree and velocity using continuous and color Doppler, and to assess RV function by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) using the M-mode technique. TAPSE <17 mm was indicative of RV systolic dysfunction (12). Echocardiographic exams were performed with commercially available ultrasound systems (Vivid 7 and E9 GE Healthcare Vingmed, Trodheim) according to the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging guidelines (12). TRV peak was recorded in multiple views using continuous Doppler to obtain the optimal appearing tricuspid regurgitant jet (most frequently from the apical 4-chamber view). TR severity was graded as mild, moderate, severe or non-measurable (trivial or absent) based on TR jet size by color flow imaging. RAA was measured in the apical four-chamber view at end-systole. RV

TABLE 1 | Echocardiographic probability of pulmonary hypertension according to current ESC/ERS guidelines and the new cut-off point.

Tricuspid regurgitation velocity peak (m/s) New cut-off value*	Tricuspid regurgitation velocity peak (m/s) Guidelines-2015	RAA (end-systole) > 18 cm ² RV/LV basal diameter ratio > 1	Echocardiographic pulmonary hypertension probability
≤ 2.55 or not measurable	≤ 2.8 or not measurable	No	Low
≤ 2.55 or not measurable	≤ 2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.6–3.4	2.9–3.4	No	High
2.6–3.4	2.9–3.4	Yes	
> 3.4	> 3.4	Not required	

*Marra et al. (6). RAA, right atrial area; RV, right ventricle; LV, left ventricle.

and left ventricle basal diameter were measured from the apical 4-chamber view obtained at the end-diastole.

Statistical Analysis

Continuous data are presented as mean ± standard deviation (SD) or median (25–75th percentile range). Categorical variables are shown as frequencies and percentages. Relationships among continuous variable groups were explored using 2-tailed *t*-tests (for normally distributed variables) or Mann-Whitney *U*-tests (for non-normally distributed variables). Chi square tests and Fisher's exact tests were used to examine the association between groups and baseline categorical variables. The association between TVR and right cavities measurements was assessed by Spearman's correlation.

Kaplan-Meier survival curves to time-to-event data were compared with the Log-rank test, taking as reference the low probability group for both thresholds. Multivariate survival analysis using Cox proportional hazards models, adjusted for age, sex and significant variables related to PH and mortality were used to assess the independent association between PH probability and postoperative prognosis for both thresholds. The low PH probability group was considered the reference group in all cases. Results were estimated for all-cause mortality and were presented as hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI). Significance was set at a $p < 0.05$. For multivariable models, all parameters associated with death on univariate analysis with $p < 0.10$ were included. Statistical analyses were performed with the R software version 3.4.2.

RESULTS

Study Population

During the study period, 444 consecutive patients were included before surgery and were subsequently assessed after aortic valve replacement with a median follow-up of 5.8 years (interquartile range 3.2–8.1 years), with only 2% of the patients lost during follow-up. Mean age was 73 ± 9 years and 55% were male. TRV was detected as non-measurable in 140 patients (32%), mild in 229 patients (52%) and moderate in 75 patients (17%). No severe TR was observed.

Before surgery, patients were divided into three PH probability groups. According to the guidelines thresholds, the following groups were obtained: low ($n = 256$, 58%), intermediate ($n = 119$, 27%) and high ($n = 69$, 15%). When the new TRV threshold of 2.55 m/s was applied, 47 patients from

the low group were reclassified to the intermediate group, and nine patients from the intermediate group were relocated into the high group. Thus, with the new cut-off point, the followings groups were observed: low ($n = 209$, 47%), intermediate ($n = 157$, 35%) and high ($n = 78$, 18%).

Baseline Characteristics and Clinical Outcomes of Patients With Tricuspid Regurgitation

In the 304 patients with TR, the statistically significant differences observed between the intermediate and high probability groups as compared to their respective low group were similar for both cut-off points (Table 2). Likewise, in the Kaplan Meier curves to time-to-event data, no differences were observed in terms of mortality rate between the three groups, for both cut-off points (Figure 1).

Regarding the low PH probability group, 106 of the 124 patients of the low group with the guidelines threshold did not present any sign of right cavities involvement, and of these, 32 (30%) died. With the new cut-off point, 67 of the 77 patients of the low group did not show any right-side involvement sign, and of these, 17 (25%) patients died. No significant differences were observed between the three groups when comparing prosthetic mean gradient, 30 days and 3 months after surgery.

The Kaplan Meier curves to time-to-event data (Figure 2) showed that the intermediate group mortality with the guidelines threshold did not significantly differ from the low group (Log-rank $p = 0.86$). Conversely, the intermediate group with the new cut-off point showed a significantly worse survival, compared to the low group (Figure 2, Log-rank $p = 0.02$). When performing the multivariate analysis, after adjusting for age, sex, and significant variables related to PH and mortality, the intermediate group with the new cut-off point remained independently associated with an increased overall mortality risk (HR 2.04; 95% CI: 1.91 to 3.48, $p = 0.01$), in contrast to the intermediate group with the guidelines threshold (HR 1.44; 95% CI: 0.89 to 2.32, $p = 0.14$; Table 3).

Baseline Characteristics and Clinical Outcomes With all Patients

Baseline characteristics of all patients (444 patients) divided into three groups did not significantly vary from TRV patients' analyses (Supplementary Table 1).

TABLE 2 | Baseline characteristics and all-cause mortality during follow-up between groups, according to current ESC/ERS guidelines and the new cut-off point thresholds, in patients with tricuspid regurgitation.

	ESC/ERS guidelines-2015			New cut-off point value		
	Low (n = 124)	Intermediate (n = 111)	High (n = 69)	Low (n = 77)	Intermediate (n = 149)	High (n = 78)
Risk factors:						
Age (n ± SD)	72 ± 9*	73 ± 8	75 ± 7*	71 ± 9*	73 ± 9	76 ± 7*
Male (n, %)	70 (57)*	64 (43)*	41 (59)	48 (62)*	64 (43)*	46 (59)
Hypertension (n, %)	86 (69)	83 (75)	54 (78)	50 (65)	113 (76)	60 (77)
Diabetes mellitus (n, %)	32 (26)	34 (31)	24 (35)	21 (27)	44 (30)	25 (32)
Dyslipidemia (n, %)	79 (64)	51 (52)	38 (55)	47 (61)	87 (58)	41 (53)
Current Smoking (n, %)	11 (8.9)	12 (11)	6 (8.7)	6 (7.8)	14 (9.4)	9 (12)
NYHA III-IV class (n, %)	26 (21)*	21 (19)	28 (41)*	13 (17)*	33 (22)	29 (37)*
Angina (n, %)	33 (27)	20 (17)	11 (16)	16 (21)	35 (24)	12 (15)
Syncope (n, %)	19 (15)	10 (9)	12 (17)	13 (17)	16 (11)	12 (15)
Atrial fibrillation (n, %)	8 (6.5)‡#	23 (21)#	27 (39)‡	3 (3.9)‡	20 (13)*	35 (45)‡
Glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m ²	27 (22)*	25 (22)	25 (36)*	14 (18)*	35 (24)	27 (35)*
COPD (n, %)	49 (40)*	48 (43)	39 (57)*	33 (43)	58 (39)	45 (58)
Preoperative hemoglobin (g/dL) (n ± SD)	13.5 ± 1.3	13.1 ± 1.5	13.1 ± 1.5	13.7 ± 1.2	13 ± 1.4	13.1 ± 1.4
Body mass index > 30 Kg/m ² (n, %)	34 (27)	44 (40)	23 (33)	20 (26)	54 (36)	27 (35)
Body surface area (m ²) (n ± SD)	1.76 ± 0.2	1.79 ± 0.2	1.77 ± 0.2	1.79 ± 0.2	1.76 ± 0.2	1.78 ± 0.2
Left ventricle:						
Peak aortic jet velocity (m/s) (n ± SD)	4.5 ± 0.6	4.5 ± 0.6	4.4 ± 0.7	4.5 ± 0.6	4.4 ± 0.6	4.5 ± 0.6
Mean gradient (mmHg) (n ± SD)	52 ± 14	54 ± 19	53 ± 15	52 ± 15	54 ± 17	53 ± 17
Indexed aortic valve area (cm ² /m ²) (n ± SD)	0.41 ± 0.11	0.42 ± 0.13	0.41 ± 0.13	0.41 ± 0.13	0.42 ± 0.13	0.40 ± 0.13
LV ejection fraction <50% (n, %)	9 (7.3)	9 (8.1)	11 (16)	5 (6.5)	12 (8.1)	12 (15)
Right ventricle:						
Right ventricular basal diameter (mm) (n ± SD)	29 ± 4‡	31 ± 5‡	34 ± 5‡	29 ± 4‡	30 ± 4*	35 ± 6‡
TAPSE <17 mm (n, %)	2 (1.6)‡	6 (5)*	12 (17)‡	1 (1.3)‡	5 (3.4)	14 (18)‡
Inferior vena cava (mm) (n ± SD)	8.2 ± 4.2‡	9.1 ± 4	12.1 ± 5‡	8.1 ± 4.0‡	9.0 ± 4.5	12 ± 4.6‡
Surgical parameters:						
Biological prosthesis valve (n, %)	88 (71)	82 (74)	54 (78)	56 (73)	107 (72)	61 (78)
Bypass (n, %)	41 (33)*	21 (19)*	19 (27)	24 (31)*	37 (25)*	20 (26)
Clinical outcomes during follow-up:						
30 days postoperative (n, %)	3 (2.4)	3 (2.7)	2 (2.9)	1 (1.3)	5 (3.2)	2 (2.6)
All-cause mortality (n, %)	41 (33)*	39 (35)	35 (51)*	21 (27)*	54 (36)	40 (51)*

**p* < 0.05 individual category vs. low group.#*p* = 0.001 individual category vs. low group.‡*p* < 0.001 individual category vs. low group.

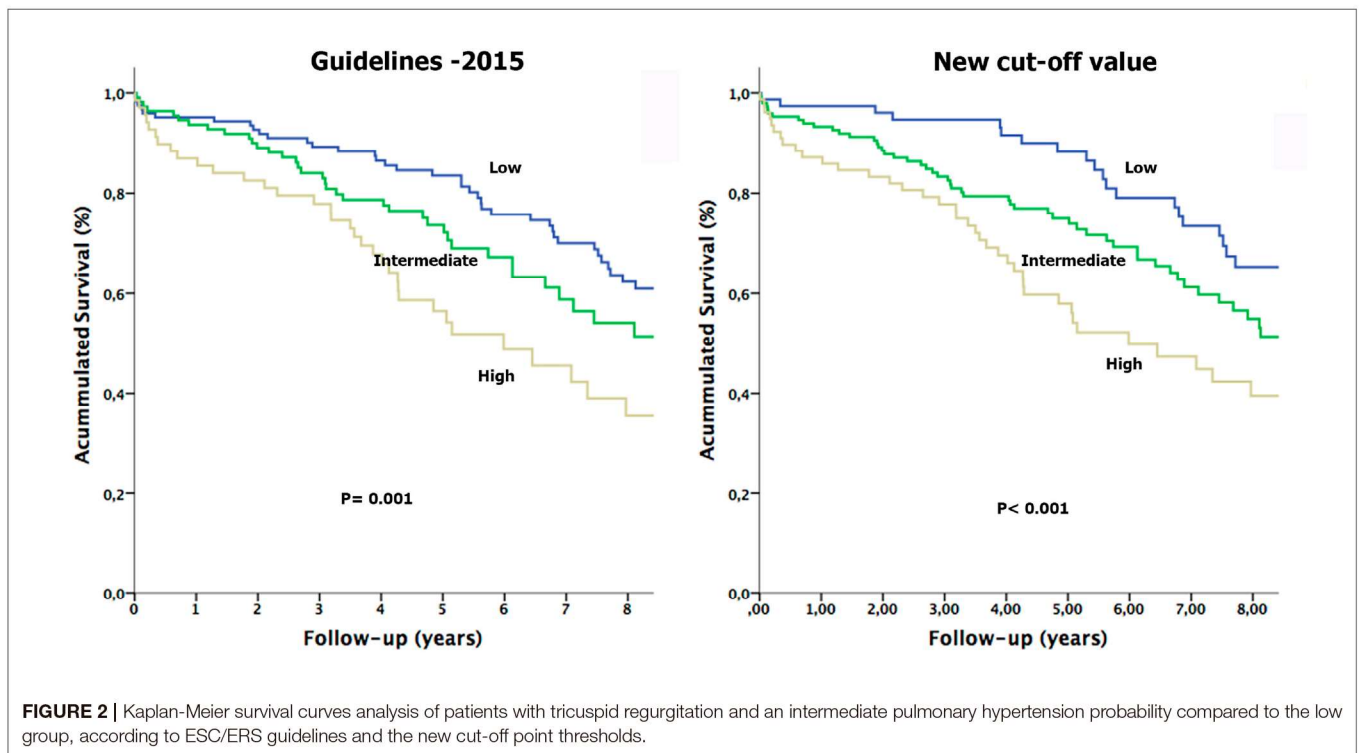
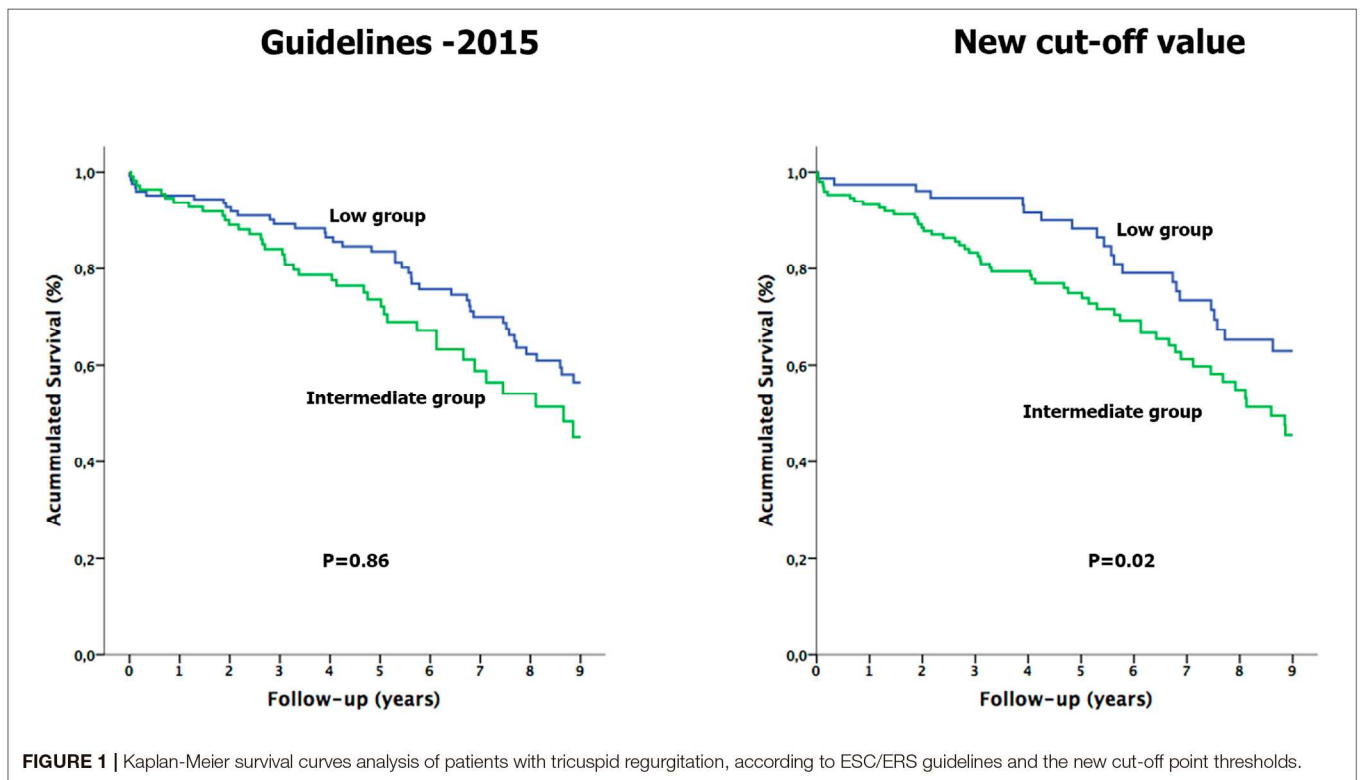
TR was classified as non-measurable in 140 patients, and of these, 49 (35%) died during follow-up. 8 patients presented two echocardiographic signs of right chambers involvement, and of these, 6 (75%) died. The remaining 132 patients showed none or only one echocardiographic sign, and of these, 43 (33%, *p* = 0.02) died. Likewise patients with TR, no significant differences were observed between the three groups when comparing prosthetic mean gradient, 30 days and 3 months after surgery.

Similarly to the inclusion of patients with TR, the Kaplan-Meier survival curves correctly classified the three groups for both cut-off points (Log-Rank *p* < 0.001; **Figure 1**). When performing the multivariate analysis, the intermediate group obtained for both cut-off points remained an independent risk

factor with an increased overall mortality compared to the low group: HR 1.62 (95% CI: 1.11–2.35, *p* = 0.01) for the new cut-off point; and HR 1.43 (95% CI: 0.96–2.13, *p* = 0.07) for guidelines threshold (**Table 4**).

Correlation Between TRV Peak and Additional Echocardiographic Signs

Globally, TRV showed a weak association with RAA (*r* = 0.20, *p* = 0.001) and RV diameter (*r* = 0.18, *p* = 0.001). Conversely, a greater association was found between RAA size and RV diameter (*r* = 0.52, *p* < 0.001; **Figure 3**). When TRV was divided according to TR severity degree, the association between TRV and RAA remained weak (*r* = 0.14, *p* = 0.04) in mild TR, increasing



up to $r = 0.40$ ($p < 0.001$) in moderate TR. Regarding RV diameter, while no association with TRV was found in mild TR, a moderate correlation was observed ($r = 0.38$, $p = 0.001$) in moderate TR.

DISCUSSION

The main findings of this observational study are the following: (1) A TRV cut-off point of 2.55 m/s, instead of the 2.8 m/s

TABLE 3 | Relative risk of all-cause mortality on multivariate analysis according to ESC/ERS and the new cut-off point thresholds, in patients with tricuspid regurgitation.

	Guidelines–2015			New cut-off point		
	HR	CI	P	HR	CI	P
Low PH probability group	Reference group			Reference group		
Intermediate PH probability group	1.44	0.89–2.32	0.14	2.04	1.91–3.48	0.009
High PH probability group	1.64	0.98–2.74	0.05	2.02	1.10–3.72	0.02

Adjusted by age, sex, atrial fibrillation, COPD, left ventricular ejection fraction <50%, hypertension, diabetes mellitus, NYHA III-IV class, glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m², bypass, prosthetic valve.

TABLE 4 | Relative risk of all-cause mortality on multivariate analysis according to ESC/ERS and the new cut-off point thresholds, in all patients.

	Guidelines–2015			New cut-off point		
	HR	CI	P	HR	CI	P
Low PH probability group	Reference group			Reference group		
Intermediate PH probability group	1.43	0.96–2.13	0.07	1.62	1.11–2.35	0.01
High PH probability group	1.46	0.94–2.29	0.09	1.51	0.94–2.40	0.08

Adjusted by age, sex, atrial fibrillation, COPD, left ventricular ejection fraction <50%, hypertension, diabetes mellitus, NYHA III-IV class, glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m², bypass, prosthesis valve.

threshold proposed by the ESC/ERS guidelines, together with the measurements of the right cavities, allowed a better risk assessment of patients with PH secondary to severe aortic stenosis, with or without TR. (2) The association between right cavities size and TRV peak was weak, especially in mild TR.

Prior studies showed that a high PH probability was associated with an increased morbidity and mortality in patients with severe aortic stenosis (8–10). However, data are not so conclusive when it comes to lower velocities and the physiological TRV spectrum for healthy individuals remains controversial. The current guidelines suggest that PH probability is unlikely if TRV is <2.8 m/s and none or only one additional PH sign is present. Conversely, Marra et al. (6) observed that the 95% quantile of TRV in a healthy population corresponded to 2.55 m/s, without significant differences found between males and females. Moreover, in the Gladwin et al. study (4), a TRV ≥ 2.55 m/s was associated with a higher risk of death in patients with sickle cell disease; and Hachulla et al. (3) concluded that a TRV ≥ 2.55 m/s, together with symptoms of PH, effectively detected the disease at an early stage. Finally, in a large study that included 47,728 patients, Huston et al. (5) observed that when taking a TRV value of 1.9 m/s as reference, the mortality risk began at a TRV value of 2.3 m/s (HR 1.14; 95% CI 1.02–1.27) and doubled at a TRV value of 2.8 m/s (HR 2.08; 95% CI 1.83–2.37).

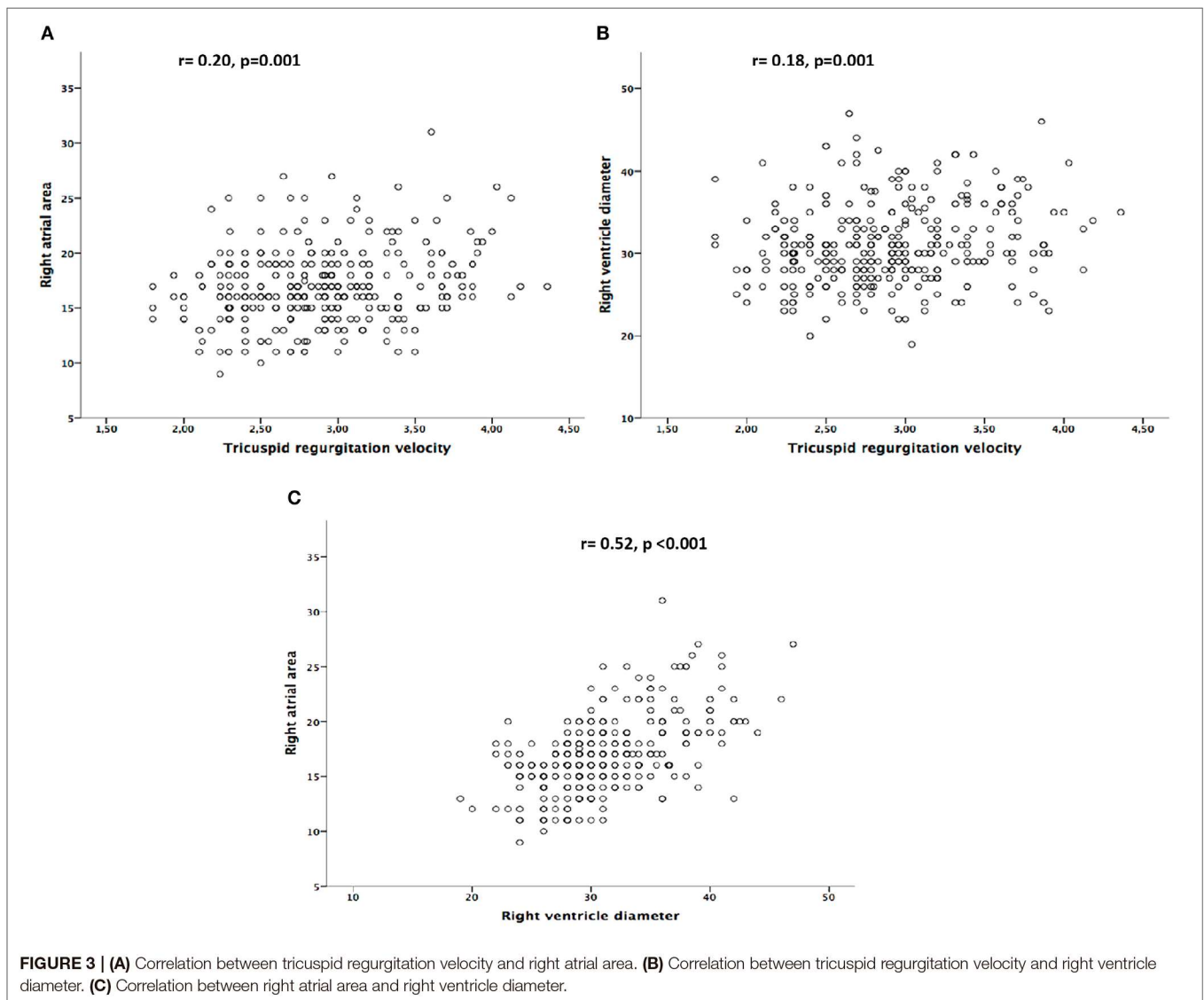
In the present study, the intermediate group with a TRV > 2.55 m/s was independently associated with a higher overall mortality risk (HR 2.04; 95% CI: 1.91–3.48, $p = 0.01$) compared to the low probability group. In contrast, the multivariate analysis for the intermediate group with TRV > 2.8 m/s did not reach significance (HR 1.44; 95% CI: 0.89–2.32, $p = 0.14$; **Table 3**). These findings thus suggest that the current recommended TRV

threshold of 2.8 m/s might be missing an at-risk population, in the line with the emerging data that associated borderline PH with an increased mortality risk (13–16).

A weak association was observed between right cavities size and TRV ($r = 0.20$, $p = 0.001$ for RAA; and $r = 0.18$, $p = 0.001$ for RV diameter), especially in mild TR (**Figure 3**). These results were in accordance with prior studies that demonstrated that structural right-side changes, as right atrium enlargement and tricuspid annulus dilatation, could be present despite mild TR degree (17, 18). The low correlation found between TRV and right cavities measures may be explained by the suboptimal sensitivity and specificity of the TR jet used in isolation. This low association was already described in previous reports that compared PH estimation through the TR jet with right-heart catheterization, as the gold standard diagnostic technique (19, 20). In line with this concern, O'Leary et al. (21) showed, in a large study of 1,262 patients, that the lack of measurable TRV could not be equated with significant PH absence, as 47% of the patients without TR had confirmed PH by right heart catheterization. On another hand, other authors observed that patients with mild PH (5) and those in whom pulmonary artery pressure was underestimated by Doppler echocardiography (19) had evidence of RV dysfunction and dilation. In this regard, Mutlak et al. (22) observed that although pulmonary artery systolic pressure was a strong determinant of TR severity, others aspects such as demographic characteristics, mechanical factors or remodeling of the right heart cavities were also predictive of the TR jet, and that systolic pulmonary artery pressure was not always related to TR severity.

The current study also aimed to investigate the PH prognosis of those patients without TR, a less evaluated group due to its frequent exclusion in the majority of studies. Of the 140 patients with non-measurable TR, 75% (6 of 8 patients) with enlarged right chambers died during follow-up. Conversely, of the 132 remaining patients (with none or only one PH echocardiographic sign), 43 patients (33%, $p = 0.02$) died. When including all patients, the intermediate group obtained for both cut-off points remained an independent risk factor with an increased overall mortality compared to the low group: HR 1.62 (95% CI 1.11 to 2.35 $p = 0.01$) for the new cut-off point; and HR 1.43 (95% CI: 0.96 to 2.13, $p = 0.07$) for guidelines threshold (**Table 4**).

Secondary TR is caused by RV elliptical deformation and dysfunction, leading to valvular tethering and malcoaptation, and frequently only with mild tricuspid annulus enlargement (23–27). These anatomical changes were described in the absence of substantial TR (23, 26). Our findings may therefore be related to the different RV remodeling patterns in the PH setting, and might indicate that right cavities enlargement was strongly associated with worse outcomes. In this regard, previous studies demonstrated the importance of right cavities size in PH prognosis assessment (28–33). On the other hand, since the right ventricular muscle mass is lower than the one on the left ventricle, this makes RV systolic function more load sensitive. Consequently, TR severity relies on dynamic processes as preload, afterload and RV function (23, 25, 26), making TR grading extremely labile. Moreover, TR evaluation is echocardiographic window and respiratory dependent, leading to PH underestimation when the regurgitant jet is not easily



recorded (17). These findings thus emphasized the need to use additional PH echocardiographic features as right-side measurements, particularly in those groups with mild or absent TR.

LIMITATIONS

The current study had several limitations. First, this was a single-center observational study and therefore may not reflect general practice. All data were collected prospectively, although the analysis of the data was done retrospectively. Second, our findings concerning pulmonary pressure estimation were not compared with right heart catheterization measures. Third, no echocardiographic contrast had been used to potentiate TR in those patients with weak signal. Fourth, only two echocardiographic signs of different categories have been evaluated, easily obtainable in clinical practice, without meaning to compare the different echocardiographic signs proposed in ESC/ERS guidelines.

CONCLUSIONS

A TRV cut-off point of 2.55 m/s, instead of the 2.8 m/s threshold suggested by the current guidelines, together with additional signs of right cavities involvement, provided a better risk stratification of PH secondary to severe aortic stenosis, with or without TR. Further prospective studies are warranted for confirmation and validation.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/**Supplementary Material**, further inquiries can be directed to the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by CEIm-Parc de Salut Mar institution (approval

number 2019/8278). The Ethics Committee waived the requirement of written informed consent for participation.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

CG-R and MC: conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, validation, writing, review, and editing. MB, MG, AM-S, and NF-L: data curation, formal analysis, and

writing. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.720643/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS): endorsed by: association for European paediatric and congenital cardiology (AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. (2016) 37:67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
- Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: The DETECT study. *Ann Rheum Dis*. (2014) 73:1340–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301
- Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. (2005) 52:3792–800. doi: 10.1002/art.21433
- Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. (2004) 350:886–95. doi: 10.1056/NEJMoa035477
- Huston JH, Huang S, Assad T, French J, Farber-Eger EH, Wells QS, et al. Echocardiographic Pulmonary Arterial Pressure Estimates and Mortality: Evidence of Increased Risk at “Normal” Values [abstract]. *Circulation*. (2017) 136:15765.
- Marra AM, Naeije R, Ferrara F, Vriz O, Stanziola AA, D’Alto M, et al. Reference ranges and determinants of tricuspid regurgitation velocity in healthy adults assessed by two-dimensional doppler-echocardiography. *Respiration*. (2018) 96:425–33. doi: 10.1159/000490191
- Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, Bailey MS, Hill LL, Damiano RJ. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. (2011) 141:1424–30. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.02.028
- Nijenhuis VJ, Huitema MP, Vorselaars VM, Swaans MJ, De Kroon T, Van der Heyden JAS, et al. Echocardiographic pulmonary hypertension probability is associated with clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. (2016) 225:218–25. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.010
- Levy F, Bohbot Y, Sanhadji K, Rusinaru D, Ringle A, Delpierre Q, et al. Impact of pulmonary hypertension on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. (2018) 19:553–61. doi: 10.1093/ehjci/jex166
- Cladellas M, Garcia-Ribas C, Ble M, Gómez M, Farré N, Mas-Stachurska A, et al. Impact of preoperative measurement of right heart chambers in the evaluation of pulmonary hypertension following aortic valve replacement. *Chest*. (2020) 157:1597–605. doi: 10.1016/j.chest.2019.12.017
- Cladellas C, Bruguera J, Comín J, Vila J, de Jaime E, Martí J, et al. Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? *Eur Heart J*. (2006) 27:1093–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehi830
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. (2015) 16:233–70. doi: 10.1093/ehjci/jev014
- Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. (2018) 197:509–16. doi: 10.1164/rccm.201706-1215OC
- Kovacs G, Avian A, Tscherner M, Foris V, Bachmaier G, Olschewski A, et al. Characterization of patients with borderline pulmonary arterial pressure. *Chest*. (2014) 146:1486–93. doi: 10.1378/chest.14-0194
- Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: Insights from the Veterans Affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *Circulation*. (2016) 133:1240–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207
- Assad TR, Maron BA, Robbins IM, Xu M, Huang S, Harrell FE, et al. Prognostic effect and longitudinal hemodynamic assessment of borderline pulmonary hypertension. *JAMA Cardiol*. (2017) 2:1361–8. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3882
- Nemoto N, Schwartz JG, Lesser JR, Pedersen WD, Sorajja P, Garberich R, et al. The right atrium and tricuspid annulus are cardinal structures in tricuspid regurgitation with or without pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. (2017) 230:171–4. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.075
- Nemoto N, Lesser JR, Pedersen WR, Sorajja P, Spinner E, Garberich RF, et al. Pathogenic structural heart changes in early tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. (2015) 150:323–30. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.05.009
- Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houstens-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. (2009) 179:615–21. doi: 10.1164/rccm.200811-1691OC
- Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. (2011) 365:44–53. doi: 10.1056/NEJMoa1005565
- O’Leary JM, Assad TR, Xu M, Farber-Eger E, Wells QS, Hemnes AR, et al. Lack of a tricuspid regurgitation doppler signal and pulmonary hypertension by invasive measurement. *J Am Heart Assoc*. (2018) 7:e009362. doi: 10.1161/JAHA.118.009362
- Mutlak D, Aronson D, Lessick J, Reisner SA, Dabbah S, Agmon Y. Functional tricuspid regurgitation in patients with pulmonary hypertension. Is pulmonary artery pressure the only determinant of regurgitation severity? *Chest*. (2009) 135:115–21. doi: 10.1378/chest.08-0277
- Prihadi FA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic types of tricuspid regurgitation: characteristics and prognostic implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. (2019) 12:491–499. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.09.027
- Topilsky Y, Khanna A, Le Tourneau T, Park S, Michelena H, Suri R, et al. Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. (2012) 5:314–23. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.967919
- Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KMJ, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg*. (2005) 79:127–32. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2004.06.057
- Badano LP, Hahn R, Zanella H, Araiza Garaygordobil D, Ochoa-Jimenez RC, Muraru D. Morphological assessment of the tricuspid apparatus and grading regurgitation severity in patients with functional tricuspid regurgitation: thinking outside the box. *JACC Cardiovasc Imaging*. (2019) 12:652–64. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.09.029
- Afilalo J, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Beaudoin J, Gibbs JSR, Channick RN, et al. Leaflet area as a determinant of tricuspid

- regurgitation severity in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. (2015) 8:10.1161/CIRCIMAGING.114.002714 e002714. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002714
28. Austin C, Alassas K, Burger C, Safford R, Pagan R, Duello K, et al. Echocardiographic assessment of estimated right atrial pressure and size predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. (2015) 147:198–208. doi: 10.1378/chest.13-3035
29. Cioffi G, de Simone G, Mureddu G, Tarantini L, Stefanelli C. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr*. (2007) 8:322–31. doi: 10.1016/j.euje.2006.06.006
30. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, Perez De La Hoz R, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. (2002) 15:1160–4. doi: 10.1067/mje.2002.123962
31. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. (2002) 39:1214–9. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01744-8
32. Ghio S, Pazzano AS, Klersy C, Scelsi L, Raineri C, Camporotondo R, et al. Clinical and prognostic relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular geometry in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. (2011) 107:628–32. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.027
33. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. (2007) 28:1250–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehl477

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Garcia-Ribas, Ble, Gómez, Mas-Stachurska, Farré-López and Cladellas. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

6. RESUM GLOBAL DE RESULTATS

Aquesta tesi ha volgut avaluar el pronòstic relatiu a la HP de tipus 2 per ecocardiografia, en termes de mortalitat global a mitjà-llarg termini, en una cohort de pacients valvulars amb EA greu. Amb aquest objectiu, s'han estudiat, de forma preoperatòria i d'acord amb les recomanacions de les últimes guies europees, tres variables principals: la velocitat màxima de la IT, l'àrea de l'AD i la relació entre el diàmetre basal del VD i del VE.

Els resultats més rellevants d'aquest projecte fan referència, per una banda, a com la incorporació de signes ecocardiogràfics que impliquin dilatació de cavitats dretes (àrea de l'AD > 18 cm² i relació VD/VE > 1) en el model d'estimació d'HP proposat per les guies, proporciona una millor valoració del risc preoperatori d'aquests pacients, especialment en el grup de probabilitat intermèdia. En efecte, en analitzar el grup intermedi de forma global, s'ha observat un augment del risc durant el seguiment, tot i que de forma no estadísticament significativa (HR 1.40; IC 95%: 0.91-2.16, p = 0.13). En canvi, els malalts d'aquest mateix grup amb dilatació de cavitats dretes sí que han presentat un augment de la mortalitat de manera significativa respecte del grup de baixa probabilitat, amb un HR ajustat de 2.13 (IC 95%: 1.11 - 4.10, p = 0.02).

D'altra banda, aplicant els mateixos criteris ecocardiogràfics drets, un llindar de velocitat de la IT inferior al proposat per les guies també ha proporcionat una millor estratificació preoperatòria del risc. Tan és així, que el grup intermedi obtingut en base a una velocitat de la IT de 2.55 m/s s'ha associat a una mortalitat més elevada, amb un HR de 2.04 (IC 95%: 1.91 - 3.48, p=0.01), a diferència del grup de probabilitat intermèdia obtingut amb el llindar de 2.8 m/s suggerit per les guies, que no ha assolit la significació estadística en l'anàlisi multivariada (HR 1.44, IC 95%: 0.89- 2.32, p = 0.14).

Finalment, la importància dels signes ecocardiogràfics drets esmentats també s'ha posat de manifest en avaluar de forma específica els pacients sense IT mesurable, ja que aquells malalts amb cavitats dretes dilatades també han presentat un pitjor pronòstic, amb una mortalitat important durant el seguiment (6 de 8 pacients, 75%). Aquesta troballa és concordant amb el missatge de les guies de que la velocitat de la IT emprada de forma aïllada no és suficient per a la valoració de la probabilitat d'HP per ecocardiografia. De fet, en el nostre segon estudi s'ha observat una correlació modesta entre la velocitat de la IT (lleu o moderada) i la mida de les cavitats dretes, amb un coeficient de Spearman de $r = 0.20$ ($p = 0.001$) per l'àrea de l'AD i de $r = 0.18$ ($p = 0.001$) pel diàmetre basal del VD.

7. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ

7.1. El grup d'alta probabilitat d'hipertensió pulmonar

En el nostre primer estudi, l'alta probabilitat d'HP ha resultat ser un predictor d'una evolució més desfavorable en els pacients amb EA severa, amb un risc ajustat de mortalitat després de la cirurgia de HR 1.82 (IC 95%: 1.11 - 3.00, $p = 0.02$), en comparació del grup de baixa probabilitat. Els malalts d'aquest grup també van presentar altres característiques de pitjor pronòstic en l'anàlisi univariada, com una edat més avançada (76 ± 8 vs. 72 ± 9 anys, $p < 0.05$), una pitjor classe funcional (43% vs. 17%, $p < 0.001$), una prevalença més alta de fibril·lació auricular (39% vs. 4.9%, $p < 0.001$) i de MPOC (55% vs. 40%, $p < 0.05$), així com una pitjor funció renal; en comparació del grup de baixa probabilitat, respectivament. Des del punt de vista ecocardiogràfic, el grup d'alta probabilitat va mostrar una incidència més alta de disfunció ventricular esquerra (FEVE $< 50\%$ en un 19% vs. 5.7%, $p = 0.001$), així com un VD més dilatat (diàmetre basal 34 ± 5 mm vs. 29 ± 4 mm, $p < 0.001$) i disfuncionant (TAPSE < 17 mm en un 19% vs. 0.8%, $p < 0.001$), en comparació del grup de baixa probabilitat, respectivament. Tots aquests factors, però especialment la disfunció dreta, han demostrat ser predictors independents de mortalitat després del recanvi valvular quirúrgic o percutani ^{36,38,39}.

Les nostres observacions són consistents amb els resultats d'altres treballs que han associat la HP greu amb un pitjor pronòstic, amb una mortalitat perioperatòria més alta, un increment del nombre de complicacions i una supervivència menor a llarg termini ⁶⁰. Els primers estudis sobre aquest tema es remunten a fa gairebé dues dècades, com el de Malouf i col·laboradors ¹²¹ que van observar que una velocitat de gradient entre l'AD i el VD de més de 4 m/s era un clar determinant de la mortalitat d'aquests pacients. Treballs internacionals més recents que han aplicat el nou algorisme diagnòstic proposat per les guies europees ¹, han demostrat que els seus resultats segueixen vigents actualment: en l'estudi de Nijenhuis i col·laboradors ¹¹⁷ el grup d'alta probabilitat va ser

un predictor independent de mortalitat als 30 dies (HR 3.68; IC 95%: 2.03 - 6.67, $p < 0.01$) i als 2 anys (HR 2.19; IC 95%: 1.57 - 3.04, $p < 0.01$); mentre que en l'estudi de Levy i col·laboradors ¹¹⁶, el risc ajustat de mortalitat va ser de HR 1.46 (IC 95%: 1.10 - 1.95, $p = 0.009$), comparat en ambdós casos amb el grup de probabilitat baixa.

D'altra banda, cal així mateix esmentar que malgrat els avenços diagnòstics en el camp de l'EA, continua existint un nombre gens menyspreable de malalts (en el nostre primer estudi de 65 pacients, el que representa un 15% (65/429) de la cohort) que són derivats a cirurgia amb una alta probabilitat d'HP, amb les implicacions pronòstiques que això comporta.

7.2. El grup de probabilitat intermèdia

A diferència de la HP greu, existeixen poques dades publicades en relació a l'impacte pronòstic de la probabilitat intermèdia d'HP en l'EA. En el nostre primer estudi, el risc de mortalitat per totes les causes del grup de probabilitat intermèdia respecte el grup de baixa probabilitat va ser de HR 1.63 (IC 95%: 1.08 - 2.47, $p = 0.02$) en l'anàlisi de Cox. No obstant, després d'ajustar per les potencials variables confusores, i a diferència del grup d'alta probabilitat, el grup de probabilitat intermèdia va persistir associat a un risc augmentat de mortalitat però no va assolir la significació estadística, amb un HR 1.40 (IC 95%: 0.91 - 2.16, $p = 0.13$).

Aquests resultats són semblants als estudis prèviament esmentats ^{116,117}, en els quals els grups de probabilitat intermèdia també van estar associats a una menor supervivència al llarg del seguiment, tot i que de forma no estadísticament significativa. En efecte, en l'estudi de Nijenhuis i col·laboradors el HR va ser de 1.11 (IC 95%: 0.74 - 1.67, $p = 0.62$) mentre que en el treball de Levy i col·laboradors va ser de HR 1.25 (IC 95%: 0.97 - 1.62, $p = 0.08$).

A causa d'aquest augment persistent del risc, es va plantejar la hipòtesi que l'absència de significació podia ser deguda al fet de considerar el grup de probabilitat intermèdia com una entitat única, sense tenir en compte la importància pronòstica dels signes complementaris a la velocitat de la IT proposats per les guies. Per aquest motiu, es va dividir el grup intermedi en funció dels signes ecocardiogràfics addicionals presents: el subgrup 2a (n = 27) va incloure aquells pacients amb cavitats dretes dilatades (àrea de AD > 18 cm² i relació VD/VE > 1) i una velocitat de la IT no mesurable o ≤ 2.8 m/s; i el subgrup 2b (n = 90) va comptar amb aquells malalts amb una velocitat de la IT entre 2.9 i 3.4 m/s que només presentaven un signe ecocardiogràfic addicional o que no en presentaven cap.

La nova anàlisi estadística va mostrar que el subgrup 2a (velocitat de la IT no mesurable o ≤ 2.8 m/s i dos signes ecocardiogràfics presents) presentava una supervivència menor que el subgrup 2b (velocitat de la IT d'entre 2.9 i 3.4 m/s i cap o un sol signe ecocardiogràfic addicional), amb una mortalitat de 15 de 27 pacients (56%, p = 0.02) i de 22 de 90 pacients (24%), respectivament. Aquesta diferència de supervivència es va fer més evident a partir dels 3 anys del recanvi valvular. D'aquesta manera, el subgrup 2a es va establir com a predictor independent de mortalitat, amb un increment del risc del 2.13 (IC 95%: 1.11 - 4.10, p = 0.02). Tan important és la magnitud d'aquest risc, que l'evolució clínica del subgrup 2a es va assemblar en gran manera a la del grup d'alta probabilitat (test de log-rank, p = 0.96, figura 3A del primer estudi). En canvi, la supervivència del subgrup 2b va ser comparable a la del grup de baixa probabilitat (test de log-rank, p = 0.27, figura 3A del primer estudi).

La similitud observada en el pronòstic del subgrup 2a i del grup d'alta probabilitat es va veure tanmateix reflectida en les característiques clíniques dels pacients. En efecte, els malalts del subgrup 2a van presentar un diàmetre basal del VD major (36 ± 5mm vs. 29 ± 4mm) i una taxa més elevada de fibril·lació auricular (52% vs. 4.9%) en comparació

dels pacients del grup de baixa probabilitat, respectivament ($p < 0.01$). Paral·lelament, el subgrup 2a va presentar una freqüència més alta de taquiarrítmies supraventriculars, especialment fibril·lació auricular, comparat al subgrup 2b, amb una prevalença de 52% vs. 12% ($p < 0.01$), respectivament. De manera anàloga, Barbanti i col·laboradors ¹²² van observar que els pacients amb EA i IT moderada o severa (per tant, amb una HP almenys moderada) presentaven una incidència major de fibril·lació auricular respecte a aquells pacients amb IT absent o lleu (75% vs. 32%, $p < 0.0002$ respectivament). Aquests resultats també es van confirmar en l'estudi de Schwartz i col·laboradors ¹²³.

L'increment en la freqüència de taquiarrítmies auriculars s'ha relacionat amb la dilatació de l'AD ¹²⁴ i s'estima que té una incidència acumulada de 25% als 5 anys del diagnòstic de la HP ¹. La seva presència s'ha relacionat amb un augment del risc d'hospitalització ¹²⁵ i amb un increment de la mortalitat, tant en la HP de tipus 1 ¹²⁶⁻¹²⁸ com en pacients amb EA. Efectivament, Schwartz i col·laboradors ¹²³ van observar un augment del risc de mortalitat per totes les causes en els malalts amb EA i fibril·lació auricular de fins el HR 1.61 (IC 95%: 1.02 - 2.50, $p = 0.04$); així com un increment de la mortalitat i de l'hospitalització per causa cardíaca de fins el HR 1.55 (IC 95%: 1.06 - 2.2, $p = 0.02$). Aquestes troballes reforcen doncs el missatge d'avaluar les aurícules en l'estratificació pronòstica d'aquests pacients.

7.3. La fisiopatologia i la importància de les cavitats dretes

Des del punt de vista fisiopatològic i, com anteriorment s'ha explicat, la HP condiciona un increment de la pressió diastòlica en les cavitats dretes. En les fases inicials, i de forma compensatòria, es produeix una hipertrofia del VD. Si l'augment de pressions es manté, i especialment si es desenvolupa IT funcional per dilatació de l'anell que produeix una sobrecàrrega afegida de volum ^{27,28}, s'acaba generant dilatació i disfunció del VD.

L'AD és una estructura que pot arribar a contribuir fins al 30% de l'ompliment del VD. Es coneixen tres components de la seva dinàmica: la funció de reservori, la funció de conducció i la funció contràctil. De forma semblant al VD, en les fases inicials de la sobrecàrrega de pressió es produeix una dilatació de l'AD que permet augmentar la funció de reservori ¹²⁹. Si l'augment de pressions es manté, aquest mecanisme compensatori acaba fracassant i es produeix un remodelat i una dilatació patològica de l'AD ¹³⁰, que al seu torn contribueixen a disminuir el rendiment cardíac dret.

La dilatació de les cavitats dretes reflecteix d'aquesta manera una major sobrecàrrega de pressió i revela un estat més avançat de la malaltia. A partir d'aquests resultats podem doncs afirmar que la incorporació de signes addicionals relatius a la dilatació de cavitats cardíques dretes ha permès en el nostre estudi una millor estratificació del risc dels pacients amb EA i probabilitat intermèdia d'HP, estant la seva presència associada a una major mortalitat, equiparable en la nostra cohort a la del grup d'alta probabilitat. Fins on sabem, aquesta és la primera vegada que s'ha avaluat el pronòstic del grup de probabilitat intermèdia a través de l'estudi de cavitats dretes.

Cal entendre l'EA com una malaltia sistèmica en la qual es produeixen canvis i alteracions profundes de tota l'estructura i funció del cor, i no com un simple problema valvular. Considerem que la incorporació de paràmetres anatòmics de cavitats dretes en l'estudi ecocardiogràfic rutinari dels pacients amb EA pot aportar una valuosa informació, ja que el seu pronòstic no depèn només de la severitat de l'estenosi o de la FEVE, sinó també del grau d'adaptació (dilatació i funció) d'aquestes dues cavitats. D'aquesta manera, i de confirmar els nostres resultats, podria ser possible identificar aquells malalts que poguessin beneficiar-se d'un seguiment més estret, d'una optimització del tractament mèdic i de, fins i tot, d'una cirurgia o tractament percutani més precoços.

7.4. El perquè de les cavitats dretes

Van ser dues les raons principals que van motivar l'elecció de l'àrea de l'AD i de la relació VD/VE d'entre els diferents signes ecocardiogràfics proposats per les guies.

La primera d'elles va ser perquè sèries prèvies han relacionat el remodelat dret amb un perfil clínic i hemodinàmic més greu.

Dels paràmetres addicionals a la IT suggerits per les guies, la categoria C inclou l'àrea de l'AD i la vena cava inferior. Múltiples treballs han relacionat la dilatació de l'AD amb una pitjor capacitat funcional i amb un increment del risc de mortalitat, especialment en la HP de tipus 1⁵²⁻⁵⁶ però també en l'EA⁴⁰. D'altra banda, Ostenfeld i col·laboradors¹³¹ van demostrar que la dilatació de l'AD té una millor capacitat per a discriminar altes pressions a nivell de l'aurícula respecte a la vena cava inferior en els pacients amb HP. Finalment, i com anteriorment s'ha esmentat, estudis previs han demostrat la baixa precisió de la vena cava inferior en l'estimació de la pressió de l'AD per comparació a les mesures invasives^{110,111}. Per aquests motius, es va considerar que la dilatació de l'AD era un paràmetre més robust i estable dins de la categoria C proposada per les guies.

El segon signe ecocardiogràfic (relació VD/VE >1) s'engloba dins de la categoria A¹. La seva elecció es fonamenta d'una part en treballs previs que han demostrat la importància pronòstica, en termes de supervivència, de la disfunció i de la dilatació del VD en la HP, tant en pacients amb HP de tipus 1^{132,133} com en els malalts amb EA^{40,42}. Una relació VD/VE > 1 també s'ha relacionat amb un pitjor desenllaç clínic i amb una supervivència menor en altres tipus d'HP, com la hipertensió arterial pulmonar¹³⁴, la HP secundària a tromboembolisme pulmonar^{45,46} o la HP secundària a malaltia intersticial pulmonar¹³⁵. A més a més, tot i que en una població d'estudi diferent (pacients pediàtrics amb HP), Jone i col·laboradors¹³⁴ van demostrar una bona correlació entre una relació VD/VE >1 i diferents mesures de la PAP obtingudes per cateterisme dret, concretament amb un

coeficient de correlació de 0.65 ($p < 0.01$) per la PAP mitjana i de 0.60 ($p < 0.01$) per la PAP sistòlica. Aquells pacients amb una relació VD/VE > 1 també varen presentar una supervivència menor a l'any del diagnòstic, amb un HR de 2.49 (IC 95%: 1.92 - 3.24, $p = 0.01$). En un altre estudi ¹³⁶ realitzat amb cardioressonància en pacients amb HP de tipus 1, es va observar que combinar la relació entre els volums del VD i del VE amb el volum telediastòlic del VD, permetia detectar fins a un 21.7% més de pacients amb dilatació del VD ($p < 0.001$), respecte al volum telediastòlic de forma aïllada. Finalment, si bé en la categoria A suggerida per les guies també es proposa l'aplanament del septe interventricular, es tracta d'un paràmetre relacionat amb un estadi més avançat de la malaltia ¹³⁷.

La segona raó que va justificar l'elecció de l'àrea de l'AD i de la relació VD/VE com a signes addicionals va ser la facilitat amb la qual es poden adquirir aquestes mesures en un estudi ecocardiogràfic rutinari ¹³⁸, sense suposar un increment en el temps ni en la complexitat de l'exploració. La seva obtenció senzilla permet a més que es tracti de paràmetres altament reproduïbles, no sols entre diferents professionals, sinó també al llarg del temps en un mateix individu. L'ecocardiografia 2D, gràcies al seu caràcter no invasiu, és una tècnica de primera línia en la valoració de la probabilitat d'HP i de gran utilitat en el seu seguiment. Considerem que la simplicitat en l'adquisició d'aquestes mesures és especialment rellevant, fonamentalment en el cas del VD, l'avaluació del qual ha estat tradicionalment més difícil i complexa ^{139,140} a causa de la seva particular morfologia, la seva posició més anterior i retroesternal, i al gruix menor de la seva paret miocàrdica. Per això, creiem que disposar de paràmetres de fàcil obtenció, com el diàmetre basal del VD o l'àrea de l'AD, pot contribuir a un millor assentament del pronòstic d'aquests pacients.

7.5. Valor del llindar de la insuficiència tricuspídica

L'objectiu del nostre segon estudi consisteix a avaluar si un llindar de velocitat de la IT inferior al proposat per les guies europees permetria, de manera similar a estudis previs, una millor valoració del risc relatiu a la HP. Amb aquest propòsit, es va estudiar el pronòstic preoperatori dels pacients amb EA greu, d'acord amb les guies europees i en termes de mortalitat global a mitjà-llarg termini, aplicant, en els mateixos malalts, dos llindars diferents de la velocitat de la IT (2.55 m/s i 2.8 m/s). Dels 444 pacients analitzats, 304 (68%) tenien una IT mesurable. Es van dividir els malalts en tres grups de probabilitat d'HP en base dos llindars diferents de la velocitat de la IT. Amb el llindar proposat per les guies (2.8 m/s), es van obtenir els següents grups: probabilitat baixa (n = 124), probabilitat intermèdia (n = 111) i probabilitat alta (n = 69). Aplicant el nou llindar (2.55 m/s), es van constituir els següents grups: probabilitat baixa (n = 77), probabilitat intermèdia (n = 149) i probabilitat alta (n = 78). Aquelles variables que van presentar diferències estadísticament significatives entre els grups de probabilitat intermèdia i alta en relació als seus respectius grups de baixa probabilitat, van ser similars per a tots dos llindars (taula 2 del segon article).

El grup de probabilitat intermèdia obtingut amb el llindar proposat per les guies no va mostrar un increment de la mortalitat estadísticament significatiu (log-rank $p=0.86$) en comparació del grup de baixa probabilitat. En canvi, el grup de probabilitat intermèdia obtingut amb el nou llindar, sí que va presentar una pitjor supervivència en relació al seu grup de baixa probabilitat (log-rank $p=0.02$), tal i com es pot observar en les corbes de supervivència de Kaplan-Meier (figura 2 del segon article). Després de realitzar l'anàlisi multivariada i ajustar per edat, sexe i altres variables relacionades amb la mortalitat, el grup de probabilitat intermèdia amb el nou llindar va romandre associat a una mortalitat més elevada (HR 2.04; IC 95%: 1.91 - 3.48, $p = 0.01$), a diferència del grup de probabilitat intermèdia obtingut amb el llindar de les guies (HR 1.44; IC 95%: 0.89 - 2.32, $p = 0.14$) (taula 3 del segon article).

Aquests resultats són concordants amb els d'altres investigadors que també han demostrat que petits increments en la velocitat de la IT, fins i tot en rangs considerats dins de la normalitat, estan relacionats amb una mortalitat major en altres tipus d'HP ^{73,97-100}. En efecte, Huston ⁹⁹ i col·laboradors van observar, en la seva cohort, que respecte a un valor de referència de la IT de 1.9 m/s, el risc de mortalitat començava a ser significatiu a partir de 2.3 m/s (HR 1.14; IC 95%: 1.02 - 1.27, p < 0.05) i arribava a ser el doble amb una velocitat de 2.8 m/s (HR 2.08; IC 95%: 1.83 - 2.37, p < 0.05). De manera similar, Gladwin i col·laboradors ⁹⁸ van observar que una velocitat de la IT > 2.5 m/s estava associada a un increment de la mortalitat en els pacients amb drepanocitosi; mentre que Hachulla i col·laboradors ⁹⁷ van concloure que en els pacients amb sospita clínica d'HP, un valor de la IT > 2.5 m/s permetia diagnosticar la malaltia en un estadi més precoç. Recentment, un interessant estudi de Sumimoto i col·laboradors ¹⁴¹ que ha investigat el llindar òptim de la velocitat de la IT per definir la HP en base a les guies europees de 2015 ¹ i al Simposi Mundial d'HP de l'any 2018 (*6th World Symposium on Pulmonary Hypertension* ^{75,76}), va demostrar que un llindar de 2.8 m/s ja seria indicatiu d'una alta probabilitat d'HP (a diferència del llindar de 3.4 m/s que proposen les guies). Davant aquests resultats, diversos autors han qüestionat la validesa dels punts de tall de la IT actualment acceptats per a considerar la presència d'HP, al·legant que són massa alts i que dificulten un diagnòstic precoç. En aquest sentit, en el nostre segon treball es va voler avaluar el pronòstic dels pacients amb HP de tipus II secundària a EA aplicant el llindar de 2.55 m/s proposat per Marra i col·laboradors ¹⁰¹ en un ampli estudi prospectiu i una posterior metaanàlisi.

Totes aquestes observacions estan en la línia d'estudis previs que, mitjançant mesures invasives, han demostrat que petites elevacions de la PAP més enllà de 20 mmHg no estan exemptes de risc i impliquen un pronòstic més ombrívol en altres tipus d'HP ^{69-71,73,74}. De fet, i com anteriorment comentat, en el Sisè Simposi Mundial d'HP es

va suggerir que una PAP mitjana > 20 mmHg ja hauria de ser considerada com en el límit alt de la normalitat.

7.6. Pronòstic de tots els pacients (amb i sense insuficiència tricuspídica)

Els resultats esmentats referents al pronòstic preoperatori dels pacients del grup intermedi no es van limitar només als pacients amb IT sinó que també es van observar tenint en compte tots els pacients de la cohort (amb i sense IT mesurable). En incloure tots els pacients (444 malalts), al aplicar el llindar proposat per les guies (2.8 m/s), es van obtenir els següents grups: probabilitat baixa (n = 256), probabilitat intermèdia (n = 119) i probabilitat alta (n = 69). Amb el nou llindar (2.55 m/s), es van constituir els següents grups: probabilitat baixa (n = 209), probabilitat intermèdia (n = 157) i probabilitat alta (n = 78). El grup intermedi amb el nou llindar va romandre associat de manera independent a una major mortalitat amb un HR de 1.63 (IC 95%: 1.11 - 2.35, p = 0.01), a diferència del grup intermedi amb el llindar proposat per les guies que no va assolir la significació estadística, amb un HR de 1.43 (IC 95%: 0.96 - 2.13, p = 0.07).

Respecte al grup d'alta probabilitat, es va observar, de manera significativa, que els pacients amb IT mesurable presentaven un pitjor pronòstic per ambdós punts de tall, amb un HR de 1.64 (IC 95%: 0.98 - 2.7, p = 0.05) pel llindar de 2.8 m/s i un HR de 2.02 (IC 95%: 1.10 - 3.72, p = 0.02) pel llindar de 2.55 m/s. No obstant, en incloure tots els pacients de la cohort, aquesta tendència no va assolir la significació estadística, amb un HR de 1.46 (IC 95%: 0.94 - 2.29, p = 0.09) pel llindar de 2.8 m/s i un HR de 1.51 (IC 95%: 0.94 - 2.40, p = 0.08) pel llindar de 2.55 m/s; a diferència del primer estudi on també es van incloure tots els pacients i on sí que es va arribar a la significació estadística, amb un HR de 1.82 (IC 95%: 1.11 - 3.00, p = 0.02).

Una possible explicació a aquesta diferència és que, en el primer estudi l'anàlisi multivariada es va ajustar per aquelles variables que podien implicar un pitjor pronòstic en l'escenari de la HP, com l'edat, el sexe, la MPOC, el TAPSE < 17 mm, la FEVE < 50% i la fibril·lació auricular. En el segon estudi, en canvi, l'anàlisi multivariada es va fer en base a aquelles variables que presentaven una $p < 0.1$ en l'anàlisi univariada i que podien estar relacionades amb una major mortalitat de forma global, com l'edat, el sexe, la hipertensió arterial, la diabetis mellitus, la FEVE < 50%, una classe NYHA III-IV, la fibril·lació auricular, un filtrat glomerular < 60 mL/min/1.73 m², la MPOC, el nombre de ponts aortocoronaris i el tipus de pròtesi valvular. No es va realitzar un *backward stepwise elimination* en considerar que totes elles podien estar potencialment relacionades amb un pitjor pronòstic perioperatori en el pacient amb EA greu.

No obstant, i malgrat no assolir la significació estadística, en el segon estudi sí que es va observar una *odds ratio* positiva en els pacients amb una alta probabilitat d'HP, indicant per tant que es tracta d'un grup amb més risc i pitjor pronòstic. De fet, les corbes de supervivència de Kaplan-Meier sí que van mostrar, de forma significativa (log-rank $p = 0.001$ pel llindar de 2.8 m/s i $p < 0.001$ pel llindar de 2.55 m/s), una menor supervivència dels pacients del grup de probabilitat alta respecte als pacients amb una probabilitat baixa d'HP.

7.7. Els pacients sense insuficiència tricuspídica

El tercer objectiu d'aquest projecte doctoral va ser avaluar el pronòstic preoperatori dels pacients sense IT, un grup el seguiment del qual és menys conegut malgrat representar un percentatge significatiu de pacients de la pràctica diària (en la cohort del nostre segon estudi fins a 140 pacients (el 32%) van presentar una IT no mesurable).

Es va observar que d'aquests 140 pacients, 8 van presentar dilatació de cavitats dretes. D'aquests últims, 6 (el 75%) van morir durant el seguiment. Dels 132 pacients restants

(amb cap o només un signe ecocardiogràfic de cavitats dretes dilatades), 43 (33%, $p=0.02$) van morir durant el seguiment. Si bé la mortalitat reduïda dels pacients amb cambres dretes dilatades no ha permès fer una anàlisi de supervivència, sí que es va observar una tendència en aquest grup a presentar una mortalitat més elevada en les anàlisis univariades; evidenciant de nou la importància de la valoració del remodelat dret. Considerem que es tracta d'una troballa interessant perquè la majoria d'estudis exclouen els pacients sense IT mesurable.

Respecte a aquest últim punt, O'Leary i col·laboradors ¹⁴² van avaluar la correlació entre l'absència d'IT mesurable i la presència d'HP mitjançant cateterisme dret (ambdues proves realitzades amb un màxim 24 hores de diferència). Van observar que fins a un 47% dels pacients sense IT mesurable presentaven criteris d'HP per cateterisme dret (definida com una PAP mitjana ≥ 25 mmHg); i van calcular un valor predictiu negatiu de l'absència d'IT per excloure HP de només el 53%. Van assenyalar tanmateix que 74% dels pacients sense IT i amb criteris d'HP per cateterisme dret presentaven una pressió d'enclavament > 15 mmHg. D'aquesta manera, van concloure que l'absència d'IT no pot equiparar-se a l'absència d'HP significativa. Aquests resultats, així com els nostres, indiquen que probablement una velocitat de la IT de forma aïllada no és suficient per a detectar tots els casos d'HP; i reforcen el missatge de les guies d'avaluar altres paràmetres addicionals a la IT pel diagnòstic d'HP.

7.8. Correlació entre les cavitats dretes i la insuficiència tricuspídica

Considerant el pronòstic més desfavorable del subgrup 2a en el nostre primer estudi, i tenint en compte que la velocitat de la IT és un paràmetre important en l'estimació de la probabilitat d'HP, es va voler avaluar el grau d'associació entre aquesta última i la dilatació de cavitats dretes. En el nostre segon estudi, es va observar una baixa correlació de manera global entre la velocitat de la IT, l'àrea de l'AD i el diàmetre basal

del VD, amb un coeficient de Spearman de $r = 0.20$ ($p = 0.001$) i de $r = 0.18$ ($p = 0.001$), respectivament (figura 3 del segon estudi). Després de realitzar l'anàlisi en funció de la severitat de la IT, es va observar que, en els casos d'IT lleu, la correlació persistia sent baixa ($r = 0.14$, $p = 0.04$) per al VD i absent per a l'AD, augmentant en els casos d'IT moderada fins a 0.40 ($p < 0.001$) per al VD i fins a 0.38 ($p = 0.001$) per a l'AD. Per contra, la correlació entre l'àrea de l'AD i el diàmetre basal del VD va ser significativament més alta ($r = 0.52$, $p < 0.001$).

Pocs estudis han avaluat la correlació entre la IT y la mida de les cavitats dretes. En l'estudi de Barbanti i col·laboradors ¹²² no es van observar diferències significatives ($p = 0.59$) en el diàmetre telediastòlic del VD en aquells pacients amb IT moderada o severa respecte als que presentaven una IT absent o lleu. En aquest mateix estudi, en canvi, sí que es van observar diferències en relació a l'àrea de l'AD: els pacients amb IT absent o lleu tenien una AD menys dilatada ($19.0 \pm 6.4 \text{ cm}^2$) respecte als pacients amb IT moderada o severa ($30.1 \pm 9.9 \text{ cm}^2$) ($p < 0.001$).

7.9. Valor de la insuficiència tricuspídica com a variable aïllada

El principal mecanisme de la IT funcional per HP és la deformació el·líptica de l'anell tricuspídic, habitualment sense una dilatació significativa de la base del VD, que condiciona una tracció de l'aparell subvalvular (o *tethering*) i una malcoaptació dels vels ¹⁴³⁻¹⁴⁶. Aquestes alteracions van ser inicialment descrites en pacients amb una HP important, però també han estat observades en absència d'HP significativa ¹⁴⁵. De manera semblant, Nemoto i col·laboradors ^{147,148} van advertir canvis estructurals en les cavitats dretes (en els seus treballs van estudiar la dilatació de l'AD i de l'anell tricuspídic) en pacients amb una IT lleu, en els quals no existia una clara evidència d'HP tenint en compte només la velocitat de la IT.

Aquests resultats, així com la baixa correlació entre la IT i la mida de les cavitats dretes observada en el nostre segon estudi, suggereixen doncs una sensibilitat i una especificitat subòptimes de la IT emprada de forma aïllada, tal i com han reportat prèviament altres autors ^{106,112}. Tant és així que Mutlak i col·laboradors ¹⁴⁹ han arribat fins i tot a observar una absència de correlació entre la PAP sistòlica i la velocitat de la IT, i van mostrar que una IT lleu també pot associar-se a una PAP elevada i a un pitjor pronòstic. De fet, en el nostre primer estudi, si només s'hagués tingut en compte la IT de forma aïllada, els pacients del subgrup 2a (amb una velocitat de la IT menor) haurien d'haver presentat un pronòstic millor que els del subgrup 2b (amb una velocitat de la IT major), sent això contrari als resultats observats.

El baix rendiment de la velocitat de la IT de forma aïllada per a caracteritzar adequadament la HP en les seves formes lleus i moderades podria explicar-se per diverses raons. D'una banda, el pic de la velocitat de la IT és una mesura puntual mentre que la fisiologia vascular pulmonar és inherentment dinàmica ⁷¹ i està condicionada per altres factors com la volèmia, la pressió arterial o l'oxigenació. D'altra banda, en l'estudi de Mutlak i col·laboradors ¹⁴⁹ es va observar que si bé la PAP és un determinant important de la IT, altres factors també determinen el seu grau i la seva severitat, com són l'edat, el sexe, la disfunció ventricular esquerra i el remodelat de cavitats dretes, especialment la dilatació i la disfunció del VD, tal i com també van demostrar Fisher i col·laboradors ¹⁰⁶. Referent a aquest últim punt, diversos autors han demostrat que, a causa de la menor massa del VD respecte al VE, el grau de la IT és molt sensible a paràmetres com la precàrrega, la postcàrrega i la funció del VD ^{143,145,150}, fent-ne un paràmetre extremadament làbil. De fet, en el nostre segon treball, la correlació entre l'àrea de l'AD i la relació entre el VD/VE, ambdós signes indirectes d'HP i paràmetres menys dependents de les condicions hemodinàmiques, va ser més alta ($r = 0.52$,

$p < 0.001$) que amb la IT de forma aïllada. Remarquem que en la nostra cohort no hi havia casos d'IT severa.

Finalment, certes condicions com la MPOC, l'obesitat ¹⁵¹ o la IT excèntrica ¹⁵² poden conduir a imprecisions en la mesura de la IT per la dificultat en la visualització i l'adquisició del jet. La correcta obtenció de la velocitat de la IT depèn a més de l'angle d'intercepció, per la qual es precisa d'una adequada alineació entre el feix d'ultrasò i la direcció del flux, que no és sempre tècnicament possible. Per això, l'experiència de l'ecocardiografista és crucial en la detecció de la HP.

7.10. Limitacions

Aquesta tesi doctoral presenta diverses limitacions:

1. Es tracta de dos treballs observacionals, longitudinals i unicèntrics que estan subjectes a les limitacions inherents a aquest tipus d'estudi.
2. Tot i que la inclusió dels pacients i les ecocardiografies van ser realitzades de forma prospectiva, part de les dades ecocardiogràfiques van ser adquirides de manera retrospectiva.
3. Els pacients sense IT van ser estudiats únicament a través d'una anàlisi univariada, atesa la baixa mortalitat observada. Serien necessaris més malalts per a poder realitzar una anàlisi de supervivència.
4. No es van poder comparar les estimacions de la probabilitat ecocardiogràfica d'HP amb mesures invasives per cateterisme dret.
5. No es va utilitzar contrast ecocardiogràfic per a potenciar la IT en aquells pacients que presentaven un senyal feble de la regurgitació.
6. Només s'han estudiat dos dels set signes ecocardiogràfics suggerits per les guies, sense intenció de comparar els diferents signes ecocardiogràfics proposats.

8. CONCLUSIONS

Arran d'aquests dos treballs podem extreure les següents conclusions:

1. La combinació de l'àrea de l'AD $> 18 \text{ cm}^2$ i de la relació VD/VE >1 , com a signes addicionals a la velocitat de la IT, ha demostrat ser un determinant en el pronòstic dels pacients amb EA greu i probabilitat intermèdia d'HP, estant la seva presència associada a una mortalitat més elevada, a mitjà i llarg termini.
2. L'aplicació d'un llindar de la IT menor al proposat per les guies (2.55 m/s), conjuntament amb l'avaluació de les cavitats cardíques dretes, ha permès una millor estratificació del risc preoperatori dels pacients amb EA greu, amb i sense IT mesurable, especialment en el grup de probabilitat intermèdia.
3. Els pacients sense IT mesurable no estan exempts de risc i, és convenient avaluar altres signes ecocardiogràfics, com la dilatació de cavitats dretes.

9. LÍNIES DE FUTUR

A continuació s'enumeren algunes de les possibles futures línies de recerca.

En primer lloc, aquest projecte ha estat elaborat a partir dels resultats d'un únic centre hospitalari, per la qual cosa convindria validar aquestes troballes en altres cohorts, tant nacionals com internacionals. Caldria, tanmateix, confirmar els nostres resultats en l'escenari de la TAVI, així com estudiar la importància pronòstica de la probabilitat baixa i intermèdia d'HP en aquest grup de pacients, habitualment d'edat més avançada i amb un nombre més elevat de comorbiditats.

D'altra banda, podria ser interessant contrastar les nostres troballes en altres formes d'HP de tipus 2, com poden ser la insuficiència cardíaca, les miocardiopaties o altres valvulopaties esquerres; en les quals l'ecocardiografia també és una tècnica rutinària i de primera línia en el seu diagnòstic i seguiment.

En segon lloc, es podria comparar la sensibilitat i l'especificat dels diferents signes ecocardiogràfics addicionals a la IT proposats per les guies en l'avaluació pronòstica d'aquests pacients.

En tercer lloc, existeix un percentatge gens menyspreable de pacients que arriba a cirurgia amb una alta probabilitat d'HP o amb cavitats dretes dilatades. En els últims anys s'han desenvolupat noves tècniques ecocardiogràfiques tal com el *strain* o el *myocardial work*. Caldria investigar si l'aplicació d'aquestes noves metodologies podria permetre una detecció precoç dels canvis estructurals que es produeixen a les cavitats dretes, abans que aquestes presentin un remodelat irreversible i, si això, podria tenir un impacte en l'evolució pronòstica d'aquests pacients.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.). doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029
3. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306-322. doi:10.1016/S2213-2600(15)00543-3
4. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*. 2007;28(1):233-241. doi:10.1016/J.CCM.2006.12.001
5. Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest*. 2013;143(3):758-766. doi:10.1378/CHEST.12-1653
6. Guazzi M, Galiè N. Pulmonary hypertension in left heart disease. doi:10.1183/09059180.00004612
7. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012;126(8):975-990. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761
8. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl). doi:10.1016/J.JACC.2013.10.033
9. Hansdottir S, Groskreutz DJ, Gehlbach BK. WHO's in second? A practical review of world health organization group 2 pulmonary hypertension. *Chest*.

2013;144(2):638-650. doi:10.1378/chest.12-2114

10. Weitsman T, Weisz G, Farkash R, et al. Pulmonary Hypertension with Left Heart Disease: Prevalence, Temporal Shifts in Etiologies and Outcome. *Am J Med.* 2017;130(11):1272-1279. doi:10.1016/J.AMJMED.2017.05.003
11. Levine MJ, Weinstein JS, Diver DJ, et al. *Progressive Improvement in Pulmonary Vascular Resistance After Percutaneous Mitral Valvuloplasty.* <http://ahajournals.org>.
12. Fawzy ME, Hassan W, Stefadouros M, Moursi M, Shaer F El, Chaudhary MA. Prevalence and fate of severe pulmonary hypertension in 559 consecutive patients with severe rheumatic mitral stenosis undergoing mitral balloon valvotomy. *J Heart Valve Dis.* 2004;13(6):942-948.
13. Cesnjevar RA, Feyrer R, Walther F, Mahmoud FO, Lindemann Y, Von Der Emde J. *High-Risk Mitral Valve Replacement in Severe Pulmonary Hypertension-30 Years Experience* 1. Vol 13.; 1998. <https://academic.oup.com/ejcts/article/13/4/344/618419>.
14. Vincens JJ, Temizer D, Post JR, Edmunds LH, Herrmann HC. Long-term outcome of cardiac surgery in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension. *Circulation.* 1995;92(9 Suppl). doi:10.1161/01.CIR.92.9.137
15. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC / EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of. 2018;52(August 2017):616-664. doi:10.1093/ejcts/ezx324
16. Zuern CS, Eick C, Rizas K, et al. Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(2):81-88. doi:10.1007/s00392-011-

17. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, Bailey MS, Hill LL, Damiano RJ. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(6):1424-1430. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.02.028
18. Maeder MT, Weber L, Rickli H. Pulmonary hypertension in aortic valve stenosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;(xxxx). doi:10.1016/j.tcm.2020.12.005
19. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel MA, Newby DE, Dweck MR. Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(2):283-296. doi:10.1016/j.jcmg.2018.11.026
20. Kampaktsis PN, Kokkinidis DG, Wong S, Vavuranakis M, Skubas NJ, Devereux RB. The role and clinical implications of diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Heart.* 2017;103(19):1481-1487. doi:10.1136/HEARTJNL-2017-311506
21. Maeder MT, Weber L, Buser M, et al. Pulmonary Hypertension in Aortic and Mitral Valve Disease. 2018;5. doi:10.3389/fcvm.2018.00040
22. Melenovsky V, Hwang S, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8(2):295-303. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667
23. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation.* 2000;102(14):1718-1723. doi:10.1161/01.CIR.102.14.1718
24. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the

- International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(9):913-933. doi:10.1016/J.HEALUN.2012.06.002
25. Sun Y, Ramires FJ, Weber KT. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. *Cardiovasc Res*. 1997;35(1):138-147. doi:10.1016/S0008-6363(97)00097-7
 26. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et al. Right Ventricular Function and Failure Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure The Normal Right Ventricle The Right Ventricle in Pulmonary Hypertension Special Report. *Circulation*. 2006;114:1883-1891. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632208
 27. Charalampopoulos A, Lewis R, Hickey P, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Front Med*. 2018;0(JUN):174. doi:10.3389/FMED.2018.00174
 28. Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, Donal E, Rosenhek R, Lancellotti P. Pulmonary hypertension in valvular disease: A comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC group. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):83-99. doi:10.1016/j.jcmg.2014.12.003
 29. Galli E, Guirette Y, Feneon D, et al. Prevalence and prognostic value of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(5):531-538. doi:10.1093/ehjci/jeu290
 30. Cavalcante JL, Rijal S, Althouse AD, et al. Right Ventricular Function and Prognosis in Patients with Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):325-333. doi:10.1016/j.echo.2015.12.001
 31. Mauritz GJ, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive changes in right ventricular geometric shortening and long-term survival in pulmonary arterial hypertension.

Chest. 2012;141(4):935-943. doi:10.1378/CHEST.10-3277

32. Li AL, Zhai ZG, Zhai YN, Xie WM, Wan J, Tao XC. The value of speckle-tracking echocardiography in identifying right heart dysfunction in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(12):1895-1904. doi:10.1007/s10554-018-1423-0
33. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;128(15):1623-1633. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002518
34. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3452-3462. doi:10.1093/eurheartj/ehu193
35. Antoni ML, Scherptong RWC, Atary JZ, et al. Prognostic value of right ventricular function in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):264-271. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.914366
36. Haddad F, Denault AY, Couture P, et al. Right ventricular myocardial performance index predicts perioperative mortality or circulatory failure in high-risk valvular surgery. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(9):1065-1072. doi:10.1016/J.ECHO.2007.02.017
37. Asami M, Stortecky S, Praz F, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction on Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(4):577-587. doi:10.1016/J.JCMG.2017.12.015
38. Ren B, Spitzer E, Geleijnse ML, et al. Right ventricular systolic function in patients

- undergoing transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;257(2017):40-45. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.117
39. Calcuttea A, Holmgren A, Lindqvist P, Henein MY. Organised right ventricular remodelling in aortic stenosis even after valve replacement. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1549-1550. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.029
40. Lindman BR, Maniar HS, Jaber WA, et al. The Effect of Tricuspid Regurgitation and the Right Heart on Survival after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights from the PARTNER II Inoperable Cohort. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(4). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002073
41. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. doi:10.1093/ehjci/jev014
42. Ito S, Pislaru S V., Soo WM, et al. Impact of right ventricular size and function on survival following transcatheter aortic valve replacement. *Int J Cardiol.* 2016;221:269-274. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.085
43. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(1):100-106. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000338
44. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1250-1257. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHL477
45. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, et al. Right ventricular enlargement on chest

- computed tomography: prognostic role in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109(20):2401-2404. doi:10.1161/01.CIR.0000129302.90476.BC
46. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, De Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133(2):358-362. doi:10.1378/CHEST.07-1231
47. Khemasuwan D, Yingchoncharoen T, Tunsupon P, et al. Right ventricular echocardiographic parameters are associated with mortality after acute pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(3):355-362. doi:10.1016/j.echo.2014.11.012
48. Finsberg H, Xi C, Zhao X, et al. Computational quantification of patient-specific changes in ventricular dynamics associated with pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(6):H1363-H1375. doi:10.1152/AJPHEART.00094.2019
49. Rusinaru D, Bohbot Y, Kowalski C, Ringle A, Maréchaux S, Tribouilloy C. Left Atrial Volume and Mortality in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2017;6(11). doi:10.1161/JAHA.117.006615
50. Ferreira J, Gonçalves V, Marques-Alves P, et al. Left atrial functional assessment and mortality in patients with severe aortic stenosis with sinus rhythm. *Cardiovasc Ultrasound*. 2021;19(1). doi:10.1186/S12947-020-00231-0
51. Beach JM, Mihaljevic T, Rajeswaran J, et al. Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):362-369.e8. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.12.016

52. Austin C, Alassas K, Burger C, et al. Echocardiographic Assessment of Estimated Right Atrial Pressure and Size Predicts Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2015;147(1):198. doi:10.1378/CHEST.13-3035
53. Bredfelt A, Rådegran G, Hesselstrand R, Arheden H, Ostenfeld E. Increased right atrial volume measured with cardiac magnetic resonance is associated with worse clinical outcome in patients with pre-capillary pulmonary hypertension. *ESC Hear Fail*. 2018;5(5):864. doi:10.1002/EHF2.12304
54. Fischer L, Benjamin N, Blank N, et al. Right heart size and function significantly correlate in patients with pulmonary arterial hypertension – a cross-sectional study. *Respir Res*. 2018;19(1). doi:10.1186/S12931-018-0913-X
55. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis IV PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1214-1219. doi:10.1016/S0735-1097(02)01744-8
56. Cioffi G, De Simone G, Mureddu G, Tarantini L, Stefenelli C. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8(5):322-331. doi:10.1016/J.EUJE.2006.06.006
57. Ancona R CS. Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world? *e-Journal Cardiol Pract*. 2020;18.
58. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015
59. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, et al. Effect of preoperative pulmonary

- hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2013;112(10):1635-1640. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.025
60. Roselli EE, Azim AA, Houghtaling PL, Jaber WA, Blackstone EH. Pulmonary hypertension is associated with worse early and late outcomes after aortic valve replacement: implications for transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(5):1067-1074.e2. doi:10.1016/J.JTCVS.2012.08.029
61. Ben-Dor I, Goldstein SA, Pichard AD, et al. Clinical profile, prognostic implication, and response to treatment of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2011;107(7):1046-1051. doi:10.1016/J.AMJCARD.2010.11.031
62. Mutlak D, Aronson D, Carasso S, Lessick J, Reisner SA, Agmon Y. Frequency, determinants and outcome of pulmonary hypertension in patients with aortic valve stenosis. *Am J Med Sci.* 2012;343(5):397-401. doi:10.1097/MAJ.0b013e3182309431
63. Dzudie A, Kengne AP, Thienemann F, Sliwa K. Predictors of hospitalisations for heart failure and mortality in patients with pulmonary hypertension associated with left heart disease: a systematic review. doi:10.1136/bmjopen-2014
64. Pai RG, Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC. Aortic Valve Replacement Improves Survival in Severe Aortic Stenosis Associated With Severe Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(1):80-85. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.02.094
65. Mocerri P, Baudouy D, Chiche O, et al. Imaging in pulmonary hypertension: Focus on the role of echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(4):261-271. doi:10.1016/j.acvd.2014.02.005

66. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Echocardiography*. 2015;32 Suppl 1(S1):23-37. doi:10.1111/ECHO.12283
67. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(1):1-14. doi:10.1016/J.ECHO.2012.10.009
68. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. doi:10.1183/16000617.0062-2015
69. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(4):509-516. doi:10.1164/RCCM.201706-1215OC
70. Kovacs G, Avian A, Tscherner M, et al. Characterization of patients with borderline pulmonary arterial pressure. *Chest*. 2014;146(6):1486-1493. doi:10.1378/CHEST.14-0194
71. Assad TR, Maron BA, Robbins IM, et al. Prognostic Effect and Longitudinal Hemodynamic Assessment of Borderline Pulmonary Hypertension. *JAMA Cardiol*. 2017;2(12):1361-1368. doi:10.1001/JAMACARDIO.2017.3882
72. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*. 2016;133(13):1240-1248. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207
73. Brittain EL, Duncan MS, Chang J, et al. Increased Echocardiographic Pulmonary Pressure in HIV-infected and -uninfected Individuals in the Veterans Aging Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(7):923-932.

doi:10.1164/RCCM.201708-1555OC

74. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(4):888-894. doi:10.1183/09031936.00145608
75. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de Jesus Perez VA. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Research.* 2019;8:1-8. doi:10.12688/f1000research.18811.1
76. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01913-2018
77. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With Pulmonary Hypertension in Experienced Centers. 2006. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.061
78. Tonelli AR, Mubarak KK, Li N, Carrie R, Alnuaimat H. Effect of balloon inflation volume on pulmonary artery occlusion pressure in patients with and without pulmonary hypertension. *Chest.* 2011;139(1):115-121. doi:10.1378/chest.10-0981
79. Frazier AA, Galvin JR, Franks TJ, Rosado-de-Chnstenson ML. From the archives of the AFIP: Pulmonary vasculature: Hypertension and infarction. *Radiographics.* 2000;20(2):491-524. doi:10.1148/radiographics.20.2.g00mc17491
80. Ryan JJ, Rich JD, Thiruvoipati T, Swamy R, Kim GH, Rich S. Current practice for determining pulmonary capillary wedge pressure predisposes to serious errors in the classification of patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2012;163(4):589-594. doi:10.1016/j.ahj.2012.01.024
81. LeVarge BL, Pomerantsev E, Channick RN. Reliance on end-expiratory wedge

- pressure leads to misclassification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2014;44(2):425-434. doi:10.1183/09031936.00209313
82. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2021:1-72. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
83. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. Vol 38.; 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
84. Gulsin GS, Singh A, McCann GP. Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of heart valve disease. *BMC Med Imaging*. 2017;17(1):1-14. doi:10.1186/s12880-017-0238-0
85. Schmid J, Kamml C, Zweiker D, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Right Ventricular Longitudinal Strain Predicts Mortality in Patients Undergoing TAVI. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8(May):1-9. doi:10.3389/fcvm.2021.644500
86. Hein S, Arnon E, Kostin S, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human: Heart structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003;107(7):984-991. doi:10.1161/01.CIR.0000051865.66123.B7
87. Bull S, White SK, Piechnik SK, et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart*. 2013;99(13):932-937. doi:10.1136/heartjnl-2012-303052
88. O'Sullivan CJ, Montalbetti M, Zbinden R, et al. Screening For Pulmonary Hypertension With Multidetector Computed Tomography Among Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5(June):1-9. doi:10.3389/fcvm.2018.00063

89. Chaturvedi A, Baran TM, Ambrosini R, Krishnamoorthy V. Improving CT assessment for pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis, correlation with right heart catheterization. *Clin Imaging*. 2021;77:122-129. doi:10.1016/J.CLINIMAG.2021.01.033
90. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. 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. doi:10.1016/J.ECHO.2010.05.010
91. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(5):443-447. doi:10.1016/J.ECHO.2004.01.010
92. Tamborini G, Pepi M, Galli CA, et al. Feasibility and accuracy of a routine echocardiographic assessment of right ventricular function. *Int J Cardiol*. 2007;115(1):86-89. doi:10.1016/J.IJCARD.2006.01.017
93. Ostefeld E, Flachskampf FA. Assessment of right ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography: From geometric approximations to realistic shapes. *Echo Res Pract*. 2015;2(1):R1-R11. doi:10.1530/ERP-14-0077
94. Ebtia M, Murphy D, Gin K, et al. Best method for right atrial volume assessment by two-dimensional echocardiography: Validation with magnetic resonance imaging. *Echocardiography*. 2015;32(5):734-739. doi:10.1111/echo.12735
95. Ferrara F, Gargani L, Ruohonen S, et al. Reference values and correlates of right atrial volume in healthy adults by two-dimensional echocardiography. *Echocardiography*. 2018;35(8):1097-1107. doi:10.1111/echo.14015

96. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. 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 . *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010
97. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3792-3800. doi:10.1002/art.21433
98. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):886-895. doi:10.1056/NEJMOA035477
99. Huston JH, Maron BA, French J, et al. Association of Mild Echocardiographic Pulmonary Hypertension With Mortality and Right Ventricular Function. *JAMA Cardiol.* 2019;4(11):1112-1121. doi:10.1001/JAMACARDIO.2019.3345
100. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011;365(1):44-53. doi:10.1056/NEJMOA1005565
101. Marra AM, Naeije R, Ferrara F, et al. Reference Ranges and Determinants of Tricuspid Regurgitation Velocity in Healthy Adults Assessed by Two-Dimensional Doppler-Echocardiography. *Respiration.* 2018;96(5):425-433. doi:10.1159/000490191
102. O'Leary JM, Assad TR, Xu M, et al. Lack of a Tricuspid Regurgitation Doppler Signal and Pulmonary Hypertension by Invasive Measurement. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13). doi:10.1161/JAHA.118.009362
103. Grünig E, Barner A, Bell M, et al. Non-invasive diagnosis of pulmonary

- hypertension: ESC/ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol.* 2011;154 Suppl 1(SUPPL. 1). doi:10.1016/S0167-5273(11)70488-0
104. Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4). doi:10.1161/JAHA.114.001103
105. Fei B, Fan T, Zhao L, et al. Impact of severe tricuspid regurgitation on accuracy of systolic pulmonary arterial pressure measured by Doppler echocardiography: Analysis in an unselected patient population. *Echocardiography.* 2017;34(7):1082-1088. doi:10.1111/echo.13555
106. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:615-621. doi:10.1164/rccm.200811-1691OC
107. Hahn RT. Finding concordance in discord: The value of discordant invasive and echocardiographic pulmonary artery pressure measurements with severe tricuspid regurgitation. *Eur Heart J.* 2020;41(29):2796-2798. doi:10.1093/eurheartj/ehaa053
108. Badano LP, Muraru D, Enriquez-Sarano M. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *Eur Heart J.* 2013;34(25):1875-1884. doi:10.1093/eurheartj/ehs474
109. Geske JB, Scantlebury DC, Thomas JD, Nishimura RA. Hemodynamic evaluation of severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(20):e441. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.100
110. Magnino C, Omedè P, Avenatti E, et al. Inaccuracy of Right Atrial Pressure Estimates Through Inferior Vena Cava Indices. *Am J Cardiol.* 2017;120(9):1667-

1673. doi:10.1016/J.AMJCARD.2017.07.069

111. Ristow B, Schiller NB. Stepping away from ritual right heart catheterization into the era of noninvasively measured pulmonary artery pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(7):820-822. doi:10.1016/J.ECHO.2009.05.023
112. Finkelhor RS, Lewis SA, Pillai D. Limitations and strengths of doppler/echo pulmonary artery systolic pressure-right heart catheterization correlations: a systematic literature review. *Echocardiography.* 2015;32(1):10-18. doi:10.1111/ECHO.12594
113. Mutlak D, Aronson D, Carasso S, Lessick J, Reisner SA, Agmon Y. Frequency, determinants and outcome of pulmonary hypertension in patients with aortic valve stenosis. *Am J Med Sci.* 2012;343(5):397-401. doi:10.1097/MAJ.0B013E3182309431
114. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: Clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):789-795. doi:10.1016/S0735-1097(02)02002-8
115. Cam A, Goel SS, Agarwal S et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(4):800-808. doi:10.1016/J.JTCVS.2010.12.024
116. Levy F, Bohbot Y, Sanhadji K, et al. Impact of pulmonary hypertension on long-term outcome in patients with severe aortic stenosis. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging.* 2018;19(5):553-561. doi:10.1093/EHJCI/JEX166
117. Nijenhuis NJ, Huitema MP, Vorselaars VMM, et al. Echocardiographic pulmonary hypertension probability is associated with clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 2016;225:218-225.

doi:10.1016/J.IJCARD.2016.10.010

118. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Exercise Capacity and Clinical Status in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268-1277. doi:10.1001/jama.2013.2024
119. Farber HW, Gibbs S. Under pressure: pulmonary hypertension associated with left heart disease Case study part 1: initial assessment. doi:10.1183/16000617.0059-2015
120. Steiner JM, Cooper S, Kirkpatrick JN. Palliative care in end-stage valvular heart disease. *Heart*. 2017;103(16):1233-1237. doi:10.1136/HEARTJNL-2016-310538
121. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):789-795. doi:10.1016/S0735-1097(02)02002-8
122. Barbanti M, Binder RK, Dvir D, et al. Prevalence and impact of preoperative moderate/severe tricuspid regurgitation on patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(4):677-683. doi:10.1002/ccd.25512
123. Schwartz LA, Rozenbaum Z, Ghantous E, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction and Tricuspid Regurgitation on Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(1):36-46. doi:10.1016/j.echo.2016.08.016
124. Waligóra M, Tyrka A, Miszański-Jamka T. Right atrium enlargement predicts clinically significant supraventricular arrhythmia in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung*. 2018;47(3):237-242.

doi:10.1016/J.HRTLNG.2018.01.004

125. Mercurio V, Peloquin G, Bourji KI, et al. Pulmonary arterial hypertension and atrial arrhythmias: incidence, risk factors, and clinical impact. *Pulm Circ.* 2018;8(2):4-11. doi:10.1177/2045894018769874
126. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoepfer MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2300-2305. doi:10.1016/J.IJCARD.2012.06.024
127. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007;153(1):127-132. doi:10.1016/J.AHJ.2006.09.008
128. Rottlaender D, Motloch LK, Schmidt D, et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2012;7(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0033902
129. 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.):212-218. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517789
130. Cioffi G, De Simone G, Mureddu G, Tarantini L, Stefanelli C. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr.* 2007;8(5):322-331. doi:10.1016/J.EUJE.2006.06.006
131. Ostfeld E, Werther-Evaldsson A, Engblom H, et al. Discriminatory ability of right atrial volumes with two- and three-dimensional echocardiography to detect elevated right atrial pressure in pulmonary hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018;38(2):192-199. doi:10.1111/CPF.12398
132. Grapsa J, Gibbs SJR, Zimbarra Cabrita I, et al. The association of clinical outcome

- with right atrial and ventricular remodelling in patients with pulmonary arterial hypertension: study with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging*. 2012;13(8):666-672. doi:10.1093/EHJCI/JES003
133. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584.
 134. Jone P, Hinzman J, Wagner BD, Ivy DD, Younoszai A. Right ventricular to left ventricular diameter ratio at end-systole in evaluating outcomes in children with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(2):172-178. doi:10.1016/J.ECHO.2013.10.014
 135. Bax S, Jacob J, Ahmed R, et al. Right Ventricular to Left Ventricular Ratio at CT Pulmonary Angiogram Predicts Mortality in Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2020;157(1):89-98. doi:10.1016/J.CHEST.2019.06.033
 136. Altmayer SPL, Patel AR, Addetia K, Gomberg-Maitland M, Forfia PR, Han Y. Cardiac MRI right ventricle / left ventricle (RV/LV) volume ratio improves detection of RV enlargement. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(6):1379-1385. doi:10.1002/jmri.25110
 137. Howard LS, Grapsa J, Dawson D, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: Standard operating procedure. *Eur Respir Rev*. 2012;21(125):239-248. doi:10.1183/09059180.00003912
 138. Bustamante-Labarta M, Perrone S, Leon De La Fuente R, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(10 Pt 2):1160-1164. doi:10.1067/MJE.2002.123962

139. Muresain H. The clinical anatomy of the right ventricle. *Clin Anat.* 2016;29(3):380-398. doi:10.1002/CA.22484
140. Tadic M. Multimodality Evaluation of the Right Ventricle: An Updated Review. *Clin Cardiol.* 2015;38(12):770-776. doi:10.1002/CLC.22443
141. Sumimoto K, Tanaka H, Mukai J, et al. Optimal Cut-Off of Tricuspid Regurgitation Velocity According to the New Definition of Pulmonary Hypertension — Its Use in Predicting Pulmonary Hypertension —. *Circ Reports.* 2020;2(10):625-629. doi:10.1253/circrep.cr-20-0094
142. O’Leary JM, Assad TR, Xu M, et al. Lack of a tricuspid regurgitation doppler signal and pulmonary hypertension by invasive measurement. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13). doi:10.1161/JAHA.118.009362
143. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation: Characteristics and Prognostic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(3):491-499. doi:10.1016/j.jcmg.2018.09.027
144. Badano LP, Hahn R, Zanella H, Araiza Garaygordobil D, Ochoa-Jimenez RC, Muraru D. Morphological Assessment of the Tricuspid Apparatus and Grading Regurgitation Severity in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation: Thinking Outside the Box. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(4):652-664. doi:10.1016/j.jcmg.2018.09.029
145. Topilsky Y, Khanna A, Le Tourneau T, et al. Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(3):314-323. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.967919
146. Afilalo J, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, et al. Leaflet area as a determinant of

- tricuspid regurgitation severity in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5). doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002714
147. Nemoto N, Lesser JR, Pedersen WR, et al. Pathogenic structural heart changes in early tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(2):323-330. doi:10.1016/J.JTCVS.2015.05.009
148. Nemoto N, Schwartz JG, Lesser JR, et al. The right atrium and tricuspid annulus are cardinal structures in tricuspid regurgitation with or without pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2017;230:171-174. doi:10.1016/J.IJCARD.2016.11.075
149. Mutlak D, Aronson D, Lessick J, Reisner SA, Dabbah S, Agmon Y. Functional tricuspid regurgitation in patients with pulmonary hypertension: Is pulmonary artery pressure the only determinant of regurgitation severity? *Chest*. 2009;135(1):115-121. doi:10.1378/chest.08-0277
150. Dreyfus GL, Corbi PJ, John Chan KM, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg*. 2005;79(1):127-132. doi:10.1016/J.ATHORACSUR.2004.06.057
151. Milani R V., Lavie CJ, Rubiano A. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2002;106(5):2797-2802. doi:10.1161/01.cir.0000024254.18659.22
152. Schneider M, Pistritto AM, Gerges C, et al. Multi-view approach for the diagnosis of pulmonary hypertension using transthoracic echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(5):695-700. doi:10.1007/s10554-017-1279-8