

MECANISMOS DE INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES POST TRASPLANTE CARDÍACO ORTOTÓPICO

PILAR DOMENECH, ESTEFANÍA MESTRALLET, RICARDO POSATINI, CÉSAR BELZITI, RODOLFO PIZARRO

Instituto de Medicina Cardiovascular, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Pilar Domenech, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina
E-mail: pilar.domenech@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 23-X-2024

Aceptado: 20-XII-2024

Resumen

Introducción: La insuficiencia tricuspídea (IT) es la valvulopatía más frecuente luego de un trasplante cardíaco, con una incidencia que va desde el 19 al 84%. La gravedad aumenta en el seguimiento.

Los objetivos fueron analizar los mecanismos de la insuficiencia tricuspídea significativa y la incidencia de los mismos en una cohorte de pacientes post trasplante cardíaco.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectiva, unicéntrico que incluyó a pacientes que recibieron un trasplante cardíaco ortotópico entre los años 2012 y 2022. Se realizaron ecocardiogramas a los 6, 12 y 18 meses postrasplante. Los mecanismos de IT descritos fueron la dilatación auricular o técnica bi-auricular, secundario a múltiples biopsias endomiocárdicas, la dilatación y disfunción del ventrículo derecho, la hipertensión pulmonar previa y el *mismatch* de la cavidad receptora con el órgano trasplantado.

Resultados: Se incluyeron 234 pacientes. La incidencia de insuficiencia tricuspídea significativa a partir de los 6 meses postrasplante fue de 12%. La dilatación y disfunción del ventrículo derecho fue el mecanismo más prevalente en un 67%, el *mismatch* 17%, la lesión orgánica de la válvula e hipertensión pulmonar previa 7% y la dilatación auricular 3%. Un 40% de los pacientes que tenían disfunción del ventrículo derecho, también presentaba disfunción ventricular izquierda.

Discusión: La incidencia de insuficiencia tricuspídea significativa en pacientes trasplantados cardíacos duran-

te el seguimiento fue del 12.8%. El mecanismo principal fue la dilatación y disfunción del ventrículo derecho.

Palabras clave: insuficiencia tricuspídea, trasplante cardíaco, disfunción ventricular derecha, biopsia endomiocárdica, hipertensión pulmonar, rechazo inmunomediado

Abstract

Mechanisms of tricuspid insufficiency in the follow-up of patients post orthotopic heart transplantation

Introduction: Tricuspid regurgitation (TR) is the most frequent valvulopathy after cardiac transplantation, with an incidence ranging from 19% to 84%. Severity increases with follow-up.

The objectives were to describe the mechanisms involved in the development of post-transplantation TR.

Materials and methods: Single-center, retrospective cohort study including patients who received orthotopic heart transplantation between 2012 and 2022. Echocardiograms were performed at 6, 12 and 18 months' post-transplantation.

The mechanisms of tricuspid regurgitation described were atrial dilatation or bi-atrial technique, multiple endomyocardial biopsies, right ventricular dilatation and dysfunction, previous pulmonary hypertension and mismatch of the recipient cavity with the transplanted organ.

Results: A total of 234 patients were included. The incidence of significant tricuspid regurgitation from 6 months post-transplantation was 12.8%. Right ventricular dilatation and dysfunction was the most prevalent mechanism in 67%, mismatch 17%, organic valve lesion and previous pulmonary hypertension 7% and atrial dilatation 3%. The 40% of patients who had right ventricular dysfunction also presented left ventricular dysfunction.

Discussion: The incidence of tricuspid regurgitation in heart transplant patients was 12.8% during the follow-up. The main mechanism observed was the right ventricular dilatation and dysfunction.

Key words: tricuspid regurgitation, cardiac transplant, right ventricular dysfunction, endomyocardial biopsy, pulmonary hypertension, rejection

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La insuficiencia tricuspídea significativa post-trasplante cardíaco tiene una incidencia que va del 19 al 84% teniendo en cuenta todas las técnicas quirúrgicas. Actualmente, ese porcentaje ha disminuido. Los mecanismos que la generan no están bien estudiados en esta población.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- La incidencia de insuficiencia tricuspídea significativa post-trasplante cardíaco es del 12.8% en pacientes trasplantados en un hospital de alta complejidad en Argentina. El mecanismo etiológico más prevalente es la dilatación y disfunción del ventrículo derecho, que casi la mitad de las veces se acompaña de disfunción del ventrículo izquierdo.

La insuficiencia tricuspídea (IT) es la valvulopatía más frecuente luego de un trasplante cardíaco ortotópico, con una incidencia reportada que va desde el 19 al 84%^{1,2}. Desde la implementación de la técnica bi-cava, la misma ha disminuido (58 %)³.

En la mayoría de los casos suele ser leve y no presentar consecuencias clínicas, aunque en una proporción de pacientes se presenta en grado significativo con implicancias en la morbilidad^{2,4,5}.

Existen pocos estudios realizados en nuestro país acerca de los mecanismos involucrados en el desarrollo de IT y la prevalencia en este grupo de pacientes. Debido a ello, se diseñó el presente estudio con el objetivo de analizar los mecanismos de la insuficiencia tricuspídea significativa y la incidencia de los mismos en una cohorte de pacientes post trasplante cardíaco.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con pacientes que recibieron un trasplante cardíaco ortotópico entre los años 2012 y 2022 en un hospital de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. El mismo contó con aprobación del Comité de Ética de la institución.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que desarrollaron insuficiencia tricuspídea significativa diagnosticada a través de ecocardiografía.

Se relevaron los informes de los ecocardiogramas realizados al egreso hospitalario y a los 6, 12 y 18 meses del trasplante. La gravedad de la IT fue determinada por el operador según criterios cualitativos y cuantitativos ecocardiográficos.

Los mecanismos de IT descriptos fueron el producido secundario a biopsias endomiocárdicas (BEM), dilatación auricular o técnica bi-auricular, dilatación y disfunción del ventrículo derecho (VD), hipertensión pulmonar (HTP) previa y *mismatch* de la cavidad receptora con el órgano trasplantado.

Se definió el mecanismo de BEM si se visualizaba daño estructural valvular o ruptura cordal. La dilatación auricular se consideró como mecanismo cuando causaba una dilatación del anillo de la válvula (medida de forma cualitativa), que generaba una insuficiencia valvular central. La disfunción del VD se definió como un valor de desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) < 18 mm y la dilatación del VD como el diámetro del ancho telediastólico basal del VD en una vista de cuatro cámaras > 43 mm. La HTP previa se definió por la presencia del HTP grave pre-trasplante (presión arterial pulmonar sistólica > 60 mm Hg). El *mismatch* se definió al momento del trasplante por diferencias entre la superficie corporal del receptor y el donante.

A su vez, en caso de disfunción del VD, se analizó la co-existencia de disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y se la describió como disfunción biventricular en caso de presentar una fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 45%. Se describieron las siguientes causas de dicha

entidad: desconocida, rechazo mediado por anticuerpos (humoral) o vasculopatía del injerto. El rechazo se consideró significativo cuando el paciente presentó rechazo humoral o rechazo celular 2R o 3R.

También, se describió la evolución de la IT en los pacientes con IT por HTP previa y por *mismatch*.

Las fuentes de datos fueron la historia clínica electrónica de la institución. Se expresaron las variables continuas como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartil según la distribución observada. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa.

No se tuvieron en cuenta los ecocardiogramas realizados en el postrasplante inmediato, ya que la incidencia de IT suele ser mucho mayor debido a mecanismos que se relacionan con la cirugía en sí y no son los que se planteó evaluar en los objetivos de este estudio.

Resultados

Se evaluaron 234 pacientes con trasplante ortotópico seguidos en la institución, la incidencia de IT significativa en algún momento del seguimiento en relación a los pacientes que tenían ecocardiogramas realizados a partir de los 6 meses fue de 12.8% (30 de 234).

De nuestra cohorte de pacientes trasplantados que desarrollaron IT, la mediana de edad en el momento del trasplante cardíaco fue de 52.2 años, y el 74% eran hombres. En la Tabla 1 se presentan las características basales de

la población. La miocardiopatía que los llevó al trasplante fue la isquémico-necrótica en un 73% de los casos, seguido de la miocardiopatía dilatada idiopática en un 17%. La hipertensión pulmonar previa se midió, como ya se mencionó previamente, mediante la presión pulmonar, las resistencias pulmonares y calculando las unidades Wood. La media de unidades Wood previo al trasplante fue de 2.49. Todos los pacientes fueron trasplantados mediante la técnica bi-cava, ninguno mediante la técnica biauricular.

Se identificaron dos mecanismos principales en la aparición de IT significativa, siendo la dilatación y disfunción del VD la causa más prevalente con un 67% (20 pacientes). En un segundo lugar, el *mismatch* cavidad receptora con órgano trasplantado tuvo una prevalencia del 17% (5 pacientes). El tercer mecanismo descrito en términos de frecuencia fue la lesión orgánica de la válvula tricuspídea (daño estructural valvular o ruptura cordal) secundaria a la toma de BEM con una prevalencia del 7% (2 pacientes) al igual que la HTP previa. La dilatación auricular o técnica biauricular fue el mecanismo menos prevalente (3%, 1 paciente) (Fig. 1).

Dentro de los pacientes con disfunción ventricular derecha, se identificaron 8 que presentaban disfunción ventricular izquierda asociada, y se los clasificó como disfunción biventricular. Los mismos corresponden a un 27% de la cohorte.

Tabla 1 | Características basales de la población estudiada

Características del receptor	Cohorte (n = 30)
Edad (años)	52.2
Sexo (% masculino)	74
Tabaquismo activo o pasado, n (%)	16 (53)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (17)
Hipertensión arterial, n (%)	13 (43)
Enfermedad renal crónica, n (%)	3 (10)
Etiología	
• Miocardiopatía isquémico-necrótica; n (%)	22 (73)
• Miocardiopatía dilatada idiopática, n (%)	5 (17)
• Otros, n (%)	3 (10)
Unidades Wood pretrasplante	2.49
Tiempos quirúrgicos	
• Tiempo de isquemia (min)	189
• Tiempo de circulación extracorpórea (min)	124
Técnica quirúrgica bi-cava, n (%)	30 (100)
Asistencia ventricular post-trasplante, n (%)	3 (10)

te total con IT significativa, y a un 40% de los pacientes con disfunción del VD. En relación a las causas de falla biventricular, el rechazo inmunomediado significativo fue la más prevalente (50%), mientras que la desconocida y la vasculopatía del injerto fueron menos prevalentes (38% y 13% respectivamente) (Fig. 2).

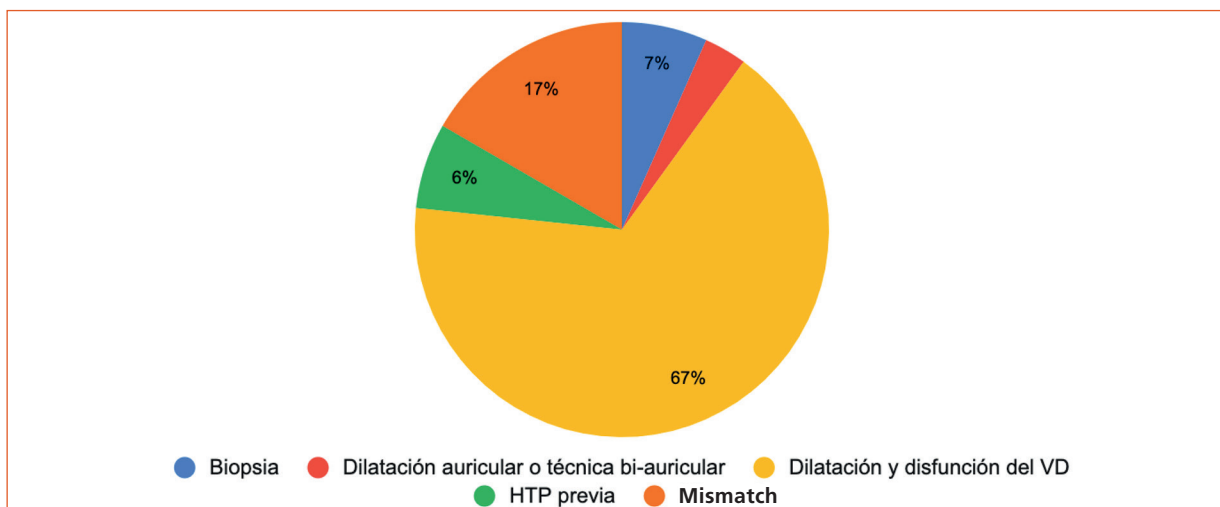
Discusión

La insuficiencia tricuspídea posterior al trasplante cardíaco ortotópico tiene una incidencia reportada en la bibliografía de 19 a 84%¹. En un estudio epidemiológico reciente obtuvieron una

incidencia del 19.8% de IT hemodinámicamente significativa posterior a trasplante cardíaco⁶. La dispersión en la incidencia depende predominantemente de la definición de la gravedad de la IT, el momento del diagnóstico post trasplante y la técnica quirúrgica utilizada¹.

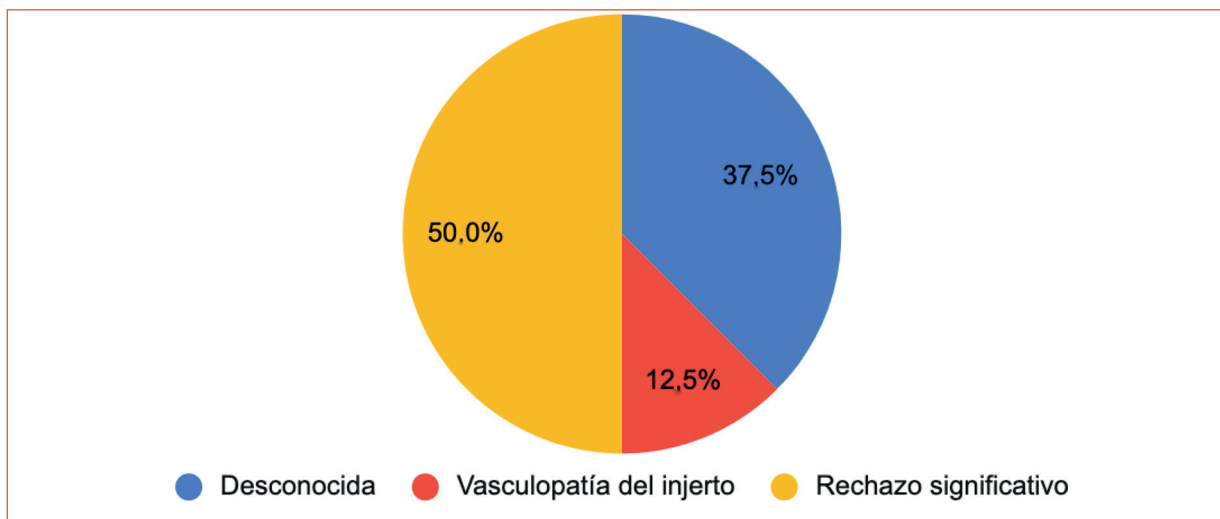
Es ampliamente conocido que la IT significativa tiene un peor pronóstico en términos de mortalidad en población general. Un estudio reciente realizado por Chorin y col. comunicaron una mortalidad anual del 45.6%, y reporta que la IT moderada y grave, como era esperable, tienen una mortalidad más elevada que la IT mí-

Figura 1 | Mecanismos de la insuficiencia tricuspídea en 30 pacientes trasplantados cardíacos



VD: ventrículo derecho; HTP: hipertensión pulmonar

Figura 2 | Causas de disfunción biventricular en 20 pacientes



nima o leve⁷. En los pacientes trasplantados, la insuficiencia tricuspídea se asoció de forma independiente a mayor riesgo de muerte y retrasplante. Estudios recientes informan que la tasa de mortalidad al año fue mayor en aquellos con IT significativa, alrededor del 19% en comparación con los pacientes sin IT con un porcentaje cercano al 8%^{4,6}.

En la bibliografía no hemos hallado estudios que informen la prevalencia de los distintos mecanismos de IT. En el estudio epidemiológico que se mencionó previamente, describen que el rechazo inmunomediado es la causa más frecuente de IT significativa luego del año del trasplante (previo a ese período lo más frecuente es la falla primaria del *graft*)⁶.

En otro estudio que evaluó los factores predisponentes para desarrollar IT significativa posterior al trasplante cardíaco, menciona que uno de los más importantes fue la relación entre la pared frontal de la aurícula derecha del donante y del receptor⁸. En nuestro estudio no se ha tenido en cuenta esta relación para definir *mismatch*.

Otro factor predisponente fue la disfunción del VD definida por TAPSE y el número total de BEM realizadas⁸. Las BEM son un factor de riesgo independiente para desarrollar IT significativa con 8% más de chance. En una cohorte de pacientes trasplantados, los que presentan más de 30 BEM tienen un 60% de incidencia de IT grave, mientras que los que tuvieron menos de 18 BEM no presentaron esta entidad⁹. En contraposición a lo anterior, en el presente estudio, la prevalencia de IT por BEM fue del 7%, correspondiente a solo 2 pacientes. Esto puede deberse a que se tomó el número total de BEM independientemente del momento del diagnóstico de la IT. A su vez, se definió el mecanismo de IT por BEM al visualizar daño estructural valvular o ruptura cordal en el ecocardiograma, por lo que no se tuvieron en cuenta otros posibles mecanismos atribuibles a la BEM. En este estudio se evidenció que el rechazo inmunomediado es la principal causa de disfunción biventricular, y que la disfunción y dilatación del VD fue el mecanismo de IT más prevalente. Se puede presumir que estos pacientes fueron sometidos a mayor cantidad de BEM debido al diagnóstico de rechazo inmunomediado, por lo que la prevalencia del mecanismo de IT por BEM podría estar infraestimado.

Los mecanismos con menor incidencia fueron la dilatación auricular o técnica biauricular y la HTP previa. Con respecto al primero, el único paciente que presentó dicho mecanismo fue secundario a dilatación auricular ya que la técnica quirúrgica empleada en la totalidad de la cohorte fue la técnica bi-cava. Como se mencionó previamente, esto puede inferir, en parte, la menor incidencia de IT significativa en esta cohorte. En relación a la HTP previa, los pacientes con HTP del grupo 2 y unidades wood mayores a 4 suelen no ser candidatos a trasplante, por lo que en esta cohorte no hubo tantos pacientes que presentaran esta afección como causa de la IT.

Se describieron los mecanismos más frecuentes de incidencia de IT significativa en pacientes trasplantados, teniendo esto gran importancia, ya que los mismos difieren de los mecanismos de IT en la población general.

En cuanto a las limitaciones, este es un estudio unicéntrico realizado de forma retrospectiva. A su vez, el dato de la presencia y gravedad de la IT fue tomado de ecocardiogramas realizados previamente por operadores distintos, generando, posiblemente variaciones de datos interoperador. El número total de pacientes con IT significativa fue bajo en relación a la incidencia descrita en la bibliografía. Esto puede deberse, posiblemente, a la mejoría en las técnicas quirúrgicas, en los métodos de preservación intraoperatorios, en el estado hemodinámico del receptor previo al trasplante y en la detección temprana y tratamiento de las complicaciones post trasplante.

En conclusión, la incidencia de IT significativa en pacientes trasplantados cardíacos durante el seguimiento fue del 12.8%. El mecanismo principal fue la dilatación y disfunción del VD.

Es importante conocer los mecanismos de la IT en pacientes trasplantados cardíacos y saber en qué proporción se desarrollan para considerar, en caso de que sea necesario, la mejor estrategia de tratamiento.

Agradecimiento: Al Servicio de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Italiano de Buenos Aires por brindarnos el apoyo logístico y académico para poder realizar trabajos de investigación.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Wong RCC, Abrahams Z, Hanna M, et al. Tricuspid regurgitation after cardiac transplantation: an old problem revisited. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 247-52.
2. Berger Y, Har Zahav Y, Kassif Y, et al. Tricuspid valve regurgitation after orthotopic heart transplantation: prevalence and etiology. *J Transplant* 2012; 2012: 120702.
3. Kim HR, Kim HJ, Lee SE, et al. Prevalence and risk factors of post-heart transplant tricuspid regurgitation. *Transplantation* 2022; 106: e297-303.
4. Bishawi M, Zanotti G, Shaw L, et al. Tricuspid valve regurgitation immediately after heart transplant and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg* 2019; 107: 1348-55.
5. Kerbel T, Uyanik-Ünal K, Mach M, et al. Transcatheter tricuspid valve edge-to-edge repair after a heart transplant: a single-centre experience with a novel therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2023; 1: 63.
6. López-Vilella R, Paniagua-Martín MJ, González-Vílchez F, et al. Epidemiological study of tricuspid regurgitation after cardiac transplantation. Does it influence survival? *Transpl Int* 2022; 35:10197.
7. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Königstein M, et al. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21: 157-65.
8. Hajiyev V, Dandel M, Yeter R, et al. Functional tricuspid valve insufficiency after cardiac transplantation: Which factor is the most important? *JTCVS Open* 2020; 4: 25-32.
9. Nguyen V, Cantarovich M, Cecere R, Giannetti N. Tricuspid regurgitation after cardiac transplantation: how many biopsies are too many? *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: S227-31.