

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Función diastólica del ventrículo derecho en adultos con
tetralogía de Fallot intervenida**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jorge García Carreño

DIRIGIDA POR

María de las Candelas Pérez del Villar Moro
Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz
Francisco Javier Bermejo Thomas

Madrid

© Jorge García Carreño, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



Tesis doctoral

**Función diastólica del ventrículo derecho en adultos con
tetralogía de Fallot intervenida**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Presentada por

Jorge García Carreño

DIRECTORES

María de las Candelas Pérez del Villar Moro

Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz

Francisco Javier Bermejo Thomas

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

Tesis Doctoral

**Función diastólica del ventrículo derecho en adultos con
tetralogía de Fallot intervenida**

Jorge García Carreño

DIRECTORES

María de las Candelas Pérez del Villar Moro

Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz

Francisco Javier Bermejo Thomas

Madrid, 2024

A mi compañera de vida

Agradecimientos

La realización de esta tesis ha sido posible gracias al apoyo, guía y esfuerzo de numerosas personas, cuyo compromiso y dedicación han sido fundamentales para alcanzar este objetivo.

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Dr. Javier Bermejo, director de esta tesis, por ser un líder en el campo de la investigación cardiovascular. Su visión, conocimientos y orientación han sido indispensables en el desarrollo de este trabajo.

Mi más sincero reconocimiento al Dr. Francisco Fernández-Avilés, director y todo un modelo a seguir en el campo de la medicina cardiovascular, cuyo liderazgo y esfuerzo insaciables han consolidado al Servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón como un referente a nivel nacional.

De igual manera, agradezco a la Dra. Candelas Pérez del Villar, codirectora de esta tesis, por su entusiasmo y experiencia investigadora. Gracias por tu apoyo incondicional, por estar siempre disponible y guiarme a lo largo de este proyecto. Tengo claro que sin tus consejos no hubiera podido concluir esta tesis.

Un agradecimiento muy especial a la Dra. Raquel Prieto, mi “cuarta directora”, por el tiempo, esfuerzo y dedicación que ha invertido en esta tesis. Gracias, no sólo por tu experiencia invaluable en el campo de las cardiopatías congénitas sino por tu ayuda desinteresada y por la cercanía en el día a día. Puedo afirmar sin lugar a duda que trabajar contigo es un honor y un placer.

Finalmente, no puedo dejar de agradecer a mi familia, a mis padres, a mi hermana y, en especial, a mi mujer, Cristina. Gracias por todo lo que hacéis y por estar a mi lado. A mis padres por haberme inculcado los valores de la perseverancia y el esfuerzo, pilares fundamentales para alcanzar este logro. A mi hermana, por su constantes ánimos y palabras de aliento, gracias por estar siempre ahí a pesar de la distancia. A mi compañera

de vida, Cristina, por ser mi refugio en los momentos más difíciles, por tu comprensión y por tu paciencia, sin tu apoyo esto no habría sido posible.

ÍNDICE ABREVIADO

Resumen	i
Summary.....	iv
Fuentes de financiación.....	vii
Glosario de abreviaturas	viii
Índice de tablas.....	x
Índice de figuras	xi
1. INTRODUCCIÓN	1
2. HIPÓTESIS	59
3. OBJETIVOS	60
4. MÉTODOS	61
5. RESULTADOS.....	67
6. DISCUSIÓN	89
7. LIMITACIONES.....	108
8. CONCLUSIONES.....	110
9. REFERENCIAS	112

ÍNDICE

Resumen	i
Summary.....	iv
Fuentes de financiación.....	vii
Glosario de abreviaturas	viii
Índice de tablas.....	x
Índice de figuras	xi
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Generalidades.....	2
1.2. Desarrollo embriológico del corazón	5
1.3. Anatomía del ventrículo derecho en el adulto.....	9
1.4. Tetralogía de Fallot.....	10
1.4.1. Fisiopatología y evolución natural de la enfermedad	10
1.4.2. Tratamiento quirúrgico	12
1.4.2.1. Cirugía paliativa	12
1.4.2.2. Cirugía correctora.....	13
1.4.3. Evolución de la enfermedad en adultos tras la reparación completa	16
1.4.3.1. Obstrucción residual del ventrículo derecho	16
1.4.3.2. Cortocircuitos persistentes	17
1.4.3.3. Insuficiencia pulmonar	17
1.4.3.4. Arritmias y muerte súbita.....	17
1.4.3.5. Afectación del ventrículo izquierdo:	18
1.4.4. Reintervención durante la vida adulta	19
1.4.5. Evaluación de la capacidad funcional en pacientes con TdFc.....	19
1.5. Función diastólica ventricular.....	24
1.6. Evaluación no invasiva de la función ventricular	31
1.6.1. Evaluación de la función sistólica del VD	31
1.6.1.1. Ecocardiografía	31
1.6.1.2. Strain miocárdico.....	33
1.6.1.3. Resonancia magnética cardiaca	36
1.6.2. Evaluación no invasiva de la función diastólica.....	38
1.6.2.1. Ventrículo izquierdo	39
1.6.2.2. Ventrículo derecho	46
1.6.2.3. Pacientes con TdFc	48
1.7. Interdependencia ventricular	50

1.8.	Flujo intraventricular	52
1.9.	Determinantes de la capacidad funcional en la TdFc.....	56
2.	HIPÓTESIS	59
3.	OBJETIVOS	60
3.1.	General	60
3.2.	Específicos	60
4.	MÉTODOS	61
4.1.	Población a estudio: selección de pacientes y reclutamiento de grupo control.....	61
4.2.	Secuencia del estudio	61
4.3.	Variables del estudio y pruebas complementarias	62
4.4.	Protocolos de adquisición y variables obtenidas de las pruebas de imagen.	63
4.5.	Posprocesado de imagen y señal	64
4.6.	Procesado de datos y análisis estadístico	65
5.	RESULTADOS.....	67
5.1.	Análisis descriptivo de las características demográficas de la cohorte de pacientes con TdFc. Caracterización de la función diastólica del ventrículo derecho e izquierdo	67
5.1.1.	Características demográficas	67
5.1.2.	Parámetros de imagen por ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca	70
5.1.3.	Datos de disfunción diastólica y relación con la capacidad funcional	71
5.2.	Cambios en la geometría septal y análisis de los gradientes intraventriculares	75
5.3.	Parámetros determinantes de la capacidad funcional.....	79
5.4.	Pacientes sometidos a reemplazo valvular pulmonar durante el estudio	86
5.4.1.	Evolución de los gradientes intracardiacos posintervención.....	88
6.	DISCUSIÓN	89
6.1.	Disfunción diastólica en pacientes con TdFc	91
6.2.	Impacto de la función diastólica biventricular en la capacidad funcional cuantificada mediante prueba de esfuerzo en pacientes con TdFc	99
6.3.	Implicaciones clínicas.....	106
7.	LIMITACIONES.....	108
8.	CONCLUSIONES.....	110
9.	REFERENCIAS	112

Resumen

La tetralogía de Fallot es la cardiopatía cianótica más prevalente en niños mayores de un año. A pesar de los avances en el tratamiento quirúrgico, estos pacientes pueden presentar secuelas en la edad adulta, siendo la insuficiencia pulmonar (IP) la más prevalente de ellas. El remodelado crónico que sufre el ventrículo derecho (VD), como consecuencia de la sobrecarga de volumen, conlleva una alteración en la función diastólica de este, así como un empeoramiento en el llenado ventricular izquierdo (VI). Estas alteraciones impactan negativamente en la capacidad de esfuerzo de estos pacientes.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar las alteraciones en las propiedades diastólicas del VD en adultos con tetralogía de Fallot corregida (TdFc), su impacto sobre la función diastólica del VI y su repercusión en la capacidad funcional.

Se diseñó un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico, que incluyó a 35 pacientes adultos con TdFc y 20 sujetos sanos como grupo control. A todos los participantes se les realizó un ecocardiograma de esfuerzo con ergoespirometría simultánea. Se utilizó el consumo pico de oxígeno ajustado por peso (VO_2/kg) como la variable principal del estudio. En aquellos pacientes sometidos a intervención sobre la válvula pulmonar, se repitió la evaluación a los 6 meses con ecocardiograma de esfuerzo y ergoespirometría.

El reclutamiento se llevó a cabo entre mayo de 2017 y enero de 2020. La mediana de edad fue 28,5 años, y el 40% fueron mujeres. Todos estaban en clase funcional I. El 42,9% presentaba elevación de péptidos natriuréticos, y el 88,6% tenía bloqueo completo de rama derecha. Un 40% mostró disfunción del VD (fracción de eyección <40%) y un 37% disfunción de VI (fracción de eyección <50%). Diez pacientes tenían IP severa (fracción regurgitación >40%).

En comparación con los 20 controles sanos emparejados por edad y sexo, los pacientes con TdFc presentaron mayores volúmenes de VD, peor función ventricular

derecha y mayor prevalencia de IP. En cuanto al VI, los pacientes con TdFc mostraron una peor función ventricular y un índice de excentricidad diastólico superior (1,19 vs. 1,04). En relación con los parámetros Doppler de llenado del VD, los pacientes con TdFc presentaron velocidades de llenado rápido inferiores en el VD (E tricúspide 55,3 vs. 63,6 cm/s; $p = 0,04$) y una relación E/A inferior (1,44 vs. 2,01; $p = 0,02$). La relación E/e' tricúspide fue significativamente superior en los Fallot (8,56 vs. 5,05; $p < 0,001$) la cual se correlacionó con el índice de excentricidad diastólico ($r = 0,31$; $p = 0,03$).

El análisis del flujo mediante Doppler-color modo-M evidenció un gradiente de presión del llenado TT superior en los pacientes con TdFc (2,19 vs. 1,79 mm Hg; $p = 0,01$), sin diferencias en el transmitral. Este gradiente fue principalmente atribuido a fuerzas inerciales del flujo TT, siendo el componente convectivo despreciable.

De los 35 pacientes, 9 (25,7%) presentaron un “patrón restrictivo” definido como flujo diastólico anterógrado en la arteria pulmonar (FDAP). La presencia de este patrón no mostró diferencias significativas en el VO_2/kg (19,7 [16,8-25,9] vs. 19,6 [15,7-28,4] ml/kg/min; $p = 0,78$) ni correlación con indicadores indirectos de presión elevada en la aurícula derecha (AD). Los pacientes con FDAP presentaron mayores volúmenes ventriculares derechos, no obstante, la fracción de eyección del VD y la fracción de IP fueron similares en ambos subgrupos. Mediante la definición multiparamétrica de disfunción diastólica (DD) recomendada en las guías de práctica clínica, la prevalencia de DD del VD en nuestra serie fue muy alta (88,6%), sin que ello conllevara diferencias en el VO_2/kg . El 34,4% de los pacientes que cumplió criterios de DD del VI mostró un menor VO_2/kg : 16,3 [12,0-22,7] vs. 22,5 [18,8-26,7] ml/kg/min; $p = 0,03$.

A pesar de la buena clase funcional subjetiva, los pacientes con TdFc presentaron un menor VO_2/kg (19,6 [16,6-26,0] vs. 29,2 [27,1-31,6] ml/kg/min; $p < 0,001$) en comparación con el grupo control. Con el fin de establecer los predictores de capacidad funcional, se realizó un análisis de regresión lineal multivariado por pasos hacia atrás. Los predictores finales fueron: la edad ($p < 0,001$), el sexo masculino ($p = 0,045$), la relación E/A del llenado tricúspide ($p = 0,029$), la relación E/A mitral ($p = 0,045$) y la relación E/E' septal del Doppler tisular del anillo mitral ($p = 0,011$).

Cinco pacientes se sometieron a reemplazo valvular por IP severa. La mediana de edad fue de 38 años, y el 40% fueron mujeres. Tras la intervención, el VO_2/kg aumentó de 11,8 [11,7-18,3] a 14,0 [11,5-,15,8] ml/kg/min ($p = 0,89$). La corrección de la IP se asoció con una reducción en las áreas de la AD y del VD, y se observó una ligera reducción del gradiente de presión del llenado TT medido por Doppler-color modo-M (2,32 vs 1,96; $p = 0,92$), a expensas de su componente inercial.

En conclusión, los pacientes con TdFc presentaron una elevada prevalencia de DD. El “patrón restrictivo” clásico definido por FDAP no mostró asociación con la capacidad funcional objetiva medida por ergoespirometría. En comparación con los controles sanos, estos pacientes operan en un rango de presiones mayor y tienen un VO_2/kg reducido. Los principales determinantes de la capacidad funcional fueron la edad, el sexo, la relación E/A del llenado mitral y tricúspide, así como la relación E/E' septal del Doppler tisular mitral. Estos resultados subrayan la influencia del VD sobre las propiedades de llenado del VI, mediante un mecanismo de interdependencia ventricular, lo que afecta a la tolerancia al esfuerzo de estos sujetos.

Summary

Tetralogy of Fallot (ToF) is the most prevalent cyanotic congenital heart disease in children beyond one year old. Despite advances in surgical treatment, adult patients often present with residual complications, among which pulmonary regurgitation (PR) is the most common. Chronic remodeling of the right ventricle (RV) due to volume overload leads to a deterioration of its diastolic function, as well as an impaired left ventricular (LV) filling. These alterations result in a decline of the exercise capacity of these patients.

This study aimed to evaluate diastolic alterations in RV properties in adults with repaired ToF, their impact on left ventricular (LV) diastolic function, and the global repercussions on functional capacity.

We conducted a single-center, prospective observational study, enrolling 35 adults with repaired ToF and 20 healthy subjects as a control group. All patients underwent stress echocardiography with simultaneous cardiopulmonary exercise testing, using peak oxygen consumption adjusted by body weight (VO_2/kg) as the primary outcome variable. For patients who underwent pulmonary valve replacement, the echocardiographic and cardiopulmonary tests were repeated six months after the procedure.

Between May 2017 and January 2020, the patient enrollment process was completed. The median age was 28.5 years, and 40% were women. All patients were in New York Heart Association (NYHA) functional class I. Elevated natriuretic peptide levels were observed in 42.9% of the cohort, and 88.6% exhibited complete right bundle branch block. RV dysfunction, defined as an ejection fraction (EF) $<40\%$, was present in 40% of patients, while LV dysfunction (EF $<50\%$) was identified in 37%. Ten patients had severe PR, defined as a regurgitation fraction $>40\%$.

When compared to the 20 healthy controls matched by age and sex, patients with repaired ToF exhibited larger RV volumes, lower RVEF and greater PR rate. Regarding

the LV, ToF patients had lower EF and higher diastolic eccentricity index (1.19 vs. 1.04; $p = 0.03$). Doppler parameters revealed slower rapid RV filling velocities in ToF patients (tricuspid E-wave: 55.3 vs. 63.6 cm/s; $p = 0.04$) and lower E/A ratio (1.44 vs 2.01; $p = 0.02$). The tricuspid E/E' ratio was significantly higher in ToF patients (8.56 vs. 5.05; $p < 0.001$),

The assessment of tricuspid inflow using Colour-Doppler M-mode revealed higher filling pressure gradients in ToF patients (2.19 vs. 1.79 mmHg; $p = 0.01$), with no significant differences in mitral inflow. RV filling was predominantly driven by inertial forces, with negligible contribution from the convective component.

In our ToF cohort, 9 patients (25.7%) demonstrated a “restrictive diastolic pattern”, identified by the presence of antegrade diastolic flow in the main pulmonary artery (ADFP). This pattern showed no significant differences in VO_2/kg (19.7 [16.8-25.9] vs. 19.6 [15.7-28.4] ml/kg/min; $p = 0.78$) and did not correlate with restrictive filling parameters of tricuspid inflow or indirect markers of elevated right atrial (RA) pressure. Patients with ADFP exhibited larger RV volumes with no differences in RVEF and pulmonary regurgitant fraction. Based on clinical practice guidelines and multiparametric evaluation, the prevalence of RV diastolic dysfunction (DD) in our cohort was very high (88.6%), without a significant impact on VO_2/kg . LVDD was present in 34.4% of patients, and it was significantly associated with lower VO_2/kg : 16.3 [12.0-22.7] vs. 22.5 [18.8-26.7] ml/kg/min; $p = 0.03$.

ToF patients exhibited a significantly reduced VO_2/kg compared to controls (19.6 [16.6-26.0] vs. 29.2 [27.1-31.6] ml/kg/min; $p < 0.001$) despite describing a good functional NYHA class. To identify predictors of functional capacity, a stepwise backward multivariable linear regression analysis was performed. Independent predictors of VO_2/kg were age ($p < 0.001$), male sex ($p = 0.045$), tricuspid E/A ratio ($p = 0.029$), mitral E/A ratio ($p = 0.045$) and septal E/E' ratio from tissue Doppler at the mitral annulus ($p = 0.011$).

Five patients underwent pulmonary valve replacement due to severe PR. Their median age was 38 years, and 40% were women. After intervention, VO_2/kg improved from 11.8 to 14 ml/kg/min ($p = 0.89$). PR correction resulted in reductions in RA and RV areas. The tricuspid filling pressure gradient, using Colour-Doppler M-mode, minimally decreased (2.32 vs 1.96 mm Hg; $p = 0.92$) due to a reduction in the inertial forces.

In summary, adults with repaired ToF demonstrated a high prevalence of DD. The “restrictive pattern” defined by ADFP was not associated with VO_2/kg . ToF patients showed higher right ventricular filling pressures and lower VO_2/kg compared to healthy controls. The main determinants of VO_2/kg were age, sex, tricuspid and mitral E/A ratio, and the E/E' mitral septal ratio. These findings emphasize the significant impact of RV diastolic properties on LV filling pattern, through the mechanism of ventricular interdependence, which in turn reduces exercise tolerance in this population.

Fuentes de financiación

La presente Tesis Doctoral se ha desarrollado en el marco de un proyecto investigación de la en Salud financiado por el Instituto Carlos III en la convocatoria de la AES 2015 que lleva por título: “Función diastólica del ventrículo derecho en adultos con Tetralogía de Fallot Intervenida” PI16/0137; dotación presupuestaria 19.965 €.

Glosario de abreviaturas

AD: aurícula derecha

AI: aurícula izquierda

AV: auriculoventricular

BNP: péptido natriurético cerebral

CC: cardiopatías congénitas

DCMM: Doppler-color modo-M

DD: disfunción diastólica

ETT: ecocardiograma transtorácico

FC: frecuencia cardiaca

FDAP: flujo diastólico anterógrado pulmonar

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IP: insuficiencia pulmonar

IV: interventricular

NYHA: New York Heart Association

RER: ratio de intercambio respiratorio

RMc: resonancia magnética cardiaca

SR: strain rate

SVP: sustitución valvular pulmonar

TAPSE: excursión sistólica del anillo tricúspide

TdF: Tetralogía de Fallot

TdFc: Tetralogía de Fallot corregida

TM: transmitral

TT: transtricúspide

VCI: vena cava inferior

VCO₂ slope: pendiente de la relación ventilación/producción de dióxido carbónico

VO₂/kg: consumo de oxígeno ajustado por peso

VO₂: consumo de oxígeno

Índice de tablas

Tabla 1. Características basales de los pacientes con Tetralogía de Fallot.	68
Tabla 2. Características basales de los grupos.	69
Tabla 3. Características del electrocardiograma (ECG) según grupos.....	69
Tabla 4. Datos ecocardiográficos según grupos.	70
Tabla 5. Datos de resonancia magnética cardiaca según grupos.....	71
Tabla 6. Datos ecocardiográficos de función diastólica del ventrículo derecho según grupos.	73
Tabla 7. Datos ecocardiográficos de función diastólica del ventrículo izquierdo según grupos.	73
Tabla 8. Parámetros de strain obtenidos por speckle tracking en ecocardiografía (2D-ST) según grupos.....	74
Tabla 9. Gradientes de llenado por Doppler Color Modo M.....	76
Tabla 10. Prueba de esfuerzo según grupos.	80
Tabla 11. Análisis de correlación con el consumo pico de oxígeno ajustado por peso, VO_2/kg , en la cohorte Fallot.....	81
Tabla 12. Regresión lineal múltiple por pasos hacia atrás con los predictores finales del modelo. Variable dependiente consumo pico de oxígeno ajustado por peso, VO_2/kg	81
Tabla 13. Análisis de colinealidad mediante el factor de inflación de la varianza (FIV).....	83
Tabla 14. Parámetros ecocardiográficos: medidas basales y a 6 meses.....	87
Tabla 15. Parámetros hemodinámicos por Doppler: medidas basales y a 6 meses.	87

Índice de figuras

Figura 1. Tomada de Liu et al 2019. ² Cambios en la prevalencia de las CC a lo largo de los últimos 30 años. Las líneas paralelas representan el intervalo de confianza al 95%.	3
Figura 2. Modificada de Wilson et al 2019. ⁶ Esquema de la TdF clásica [reproducida de la fundación Mayo].....	4
Figura 3. Tomada de Schleich et al 2013. ¹⁷ Formación del asa cardiaca derecha en el día 23 el desarrollo.	7
Figura 4. Modificada de Schleich et al 2013. ¹⁷ Se resaltan las 4 zonas de transición: seno venoso, pliegue primario, canal auriculo-ventricular (AV) y tracto de salida con sus respectivos cojinetes endocárdicos. La estrella roja señala la curvatura interna cardiaca. AV: canal AV. VI: ventrículo izquierdo. TS: tracto de salida. VD: ventrículo derecho.....	8
Figura 5. Modificada de Schleich et al 2013. ¹⁷ Los tres pasos claves para el desarrollo cardiaco. Los círculos rojos marcan la posición final de la futura aorta...	8
Figura 6. Modificada de Ho SY y Nihoyannopoulos P 2006. ²² Disposición esquemática de las fibras de musculares del ventrículo derecho (VD). El panel A muestra las fibras subepicárdicas que se disponen circunferencialmente y se continúan con las del ventrículo izquierdo. En el panel B se observan fibras subepicárdicas de disposición longitudinal.	10
Figura 7. Modificada de Van Der Ven 2019. ³³ Esquema de la cirugía reparadora con abordaje transventricular (izquierda) y transatrial (derecha).	15
Figura 8. Modificada de Van Der Ven et al. ³³ Evolución de la supervivencia tras cirugía de reparación en pacientes con TdF a lo largo de los años.	15
Figura 9. Modificada de Leonardi et al. 2024. ⁷⁹ Diferentes modalidades de ergoespirometría, en cinta rodante sin fin (a la izquierda en azul) y cicloergómetro (a la derecha en verde).....	22
Figura 10. Modificada de Leonardi et al 2023. ⁸⁶ Factores que influyen en el consumo pico de oxígeno durante la prueba de esfuerzo.	24
Figura 11. Modificada de Guyton y Hall 2021(14 edición). ⁸⁷ Diagrama de Wiggers.26	

Figura 12. A) Catéter de conductancia. B) Curva presión-volumen ventricular derecha.....	26
Figura 13. Modificada de Remme et al 2010. ⁸⁹ El estrés parietal total depende de dos elementos en paralelo: el estrés activo de las fibras y el estrés pasivo elástico relacionado directamente con la longitud de las fibras (L).....	27
Figura 14. Constante de relajación del VD.	28
Figura 15. Modificada de Granzier y Labeit 2004. ⁹³ Comportamiento elástico de la titina. Su porción extensible se encuentra plegada en condiciones de equilibrio (panel B). El acortamiento (panel A) y alargamiento (panel C) producen una modificación del estado de equilibrio (panel B). El acortamiento (panel A) y alargamiento (panel C) producen una modificación del estado de equilibrio, generando una fuerza opuesta a la deformación.	29
Figura 16. Esquema de la relación presión-volumen ventricular pasiva por encima (rigidez) y por debajo (retroceso elástico) del volumen de equilibrio (V ₀). La línea de puntos refleja las propiedades mecánicas pasivas de la cámara ventricular, la línea continua muestra su parte operativa en un latido en condiciones basales. La pendiente de la tangente trazada (dP/dV) condiciona la magnitud del retroceso elástico o la rigidez.	30
Figura 17. Modificada de Rudski et al 2010. ¹⁰² TE: tiempo de eyección. TT: tiempo total (eyección + isovolumétrico).	33
Figura 18. Modificada de Gao et al 2022. ¹¹⁸ Medición del strain longitudinal del ventrículo derecho. Se delimita una región de interés con los 6 segmentos (strain global) o 3 segmentos (pared libre).	35
Figura 19. Modificada de Zoghbi et al 2017. ¹³¹ Ejemplo de cuantificación de la insuficiencia pulmonar severa mediante contraste de fase.	37
Figura 20. Tomada de Kempny et al 2012. ¹³⁴ Medición del strain ventricular mediante feature tracking en resonancia magnética cardiaca.	38
Figura 21. Modificada de Nagueh et al 2016. ¹³⁸ Doppler mitral.....	40
Figura 22. Esquema correlación del llenad mitral evaluado por Doppler (abajo) con las presiones de las cámaras cardiacas (AI: aurícula izquierda, VI: ventrículo izquierdo).....	41
Figura 23. Modificada de Nagueh et al 2016. ¹³⁸ Doppler tisular mitral.....	41

Figura 24. Modificada de Miyake et al 2021. ¹²⁶ Análisis del strain rate del ventrículo derecho (imagen de la izquierda) y del ventrículo izquierdo (imagen de la derecha). La flecha designa el strain rate correspondiente al llenado precoz.....	43
Figura 25. Modificada de Kimura et al 2012. ¹⁴⁴ En la parte de arriba se aprecia la medición de la onda E mitral mediante Doppler. En la de abajo, se obtiene el strain rate diastólico precoz mediante speckle tracking.	44
Figura 26. Modificada de Inoue et al 2021. ¹⁴⁶ Medición del strain auricular durante la fase de reservorio (flecha azul) y de bomba (flecha roja).	45
Figura 27. Modificada de Smiseth et al 2021. ¹³⁹ Estimación de las presiones de llenado del VI.	46
Figura 28. Evaluación de la función diastólica del ventrículo derecho (VD) por ecocardiograma.	47
Figura 29. Tomada de Gatzoulis et al 1995. ¹⁵⁸ Presencia de flujo anterógrado en la arteria pulmonar (A) a lo largo de todo el ciclo respiratorio y siendo reproducible en varios latidos cardiacos.	49
Figura 30. Modificada de Weber 1981. ¹⁷³ Fenómeno de interdependencia ventricular. La sobrecarga de aguda ventricular condiciona un desplazamiento hacia la izquierda de la relación presión-volumen telediastólica del otro ventrículo.	51
Figura 31. Modificada de Bermejo et al 2001. ¹⁸⁷ Obtención del gradiente de presión transmitral instantáneo mediante Doppler Color Modo M. Morfología típica en "W" con dos picos negativos que representan el llenado precoz y tardío transmitral.	55
Figura 32. Esquema que representa la imputación mediante el paquete "mice" y la función "predictive mean matching".	66
Figura 33. Diagrama de inclusión de pacientes con Tetralogía de Fallot.....	67
Figura 34. Gráfico de cajas del índice de excentricidad diastólico y sistólico en función del grupo.	75
Figura 35. Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el índice de excentricidad sistólico y la relación E/E' tricúspide.....	76
Figura 36. Comparación del pico E transtricúspide y transmitral por grupos. Las unidades se expresan en mm Hg.....	77

Figura 37. Desglose del flujo transtricúspide en sus componentes inercial y convectivo. Comparación por grupos.....	77
Figura 38. Desglose del flujo transmitral en sus componentes inercial y convectivo. Comparación por grupos.	78
Figura 39. Desglose del flujo intraventricular derecho (IVD) en sus componentes inercial y convectivo. Comparación por grupos.	79
Figura 40. Gráficos de cajas del consumo de oxígeno ajustado por peso en ml/kg/min (izquierda) y VCO_2 slope (derecha) en función del grupo.	80
Figura 41. Relación de cada predictor independiente con VO_2/kg	82
Figura 42. Análisis de los residuales del modelo mediante un gráfico N-N (izquierda) y distribución de Kernel (derecha).	83
Figura 43. Análisis de los residuales estudentizados.....	84
Figura 44. Predicción global con el modelo imputado (izquierda) y datos no imputados (derecha).	84
Figura 45. Evolución del VO_2/kg y del VCO_2 slope en los sujetos intervenidos.....	86
Figura 46. Evolución intrasujeto del flujo intraventricular derecho.	88

1. INTRODUCCIÓN

La tetralogía de Fallot (TdF) es la cardiopatía congénita (CC) cianótica más prevalente en la edad adulta gracias a la evolución de la técnica de cirugía de reparación completa, así como a los cuidados posquirúrgicos. A pesar del drástico cambio en el pronóstico de estos pacientes, un elevado porcentaje de los sujetos intervenidos desarrollarán algún tipo de secuela a lo largo de su vida lo que condicionará, entre otras limitaciones, una peor tolerancia al esfuerzo.

Desde un punto de vista mecánico, la función cardíaca como bomba no está solo determinada por su capacidad contráctil sino también por todos aquellos acontecimientos que permiten al ventrículo adaptarse al llenado de la cámara con el fin de conseguir un volumen latido adecuado a las necesidades fisiológicas de cada momento. Esto, que constituye la definición de la función diastólica ventricular, es un determinante fundamental de la adaptación fisiológica al ejercicio.

Aunque todavía hoy la herramienta de referencia para caracterizar las propiedades diastólicas ventriculares es el análisis de datos presión-volumen durante maniobras de manipulación de la precarga, la ecocardiografía Doppler y las técnicas de posprocesado que permiten cuantificar el gradiente de llenado ventricular, constituyen técnicas no invasivas que pueden proporcionar información muy valiosa de los determinantes diastólicos involucrados en la capacidad de esfuerzo de los pacientes.

En los últimos años, se han descrito diferentes parámetros no invasivos basados tanto en ecocardiografía transtorácica (ETT) como en resonancia magnética cardíaca (RMc) relacionados con la capacidad funcional de los pacientes con TdF, fundamentalmente en relación con la función sistólica y acoplamiento ventrículo-arterial del ventrículo derecho (VD). Sin embargo, la evidencia sobre el impacto de la capacidad de llenado (función diastólica) de ambos ventrículos sobre la capacidad funcional no ha sido apenas explorada en la literatura.

La presente Tesis Doctoral fue diseñada con el objetivo de caracterizar la función diastólica biventricular mediante ecocardiografía Doppler convencional, así como mediante la cuantificación de los gradientes de llenado de ambos ventrículos en una cohorte de paciente con TdF, y analizar los factores asociados con su capacidad de esfuerzo medido por el consumo de oxígeno (VO_2) pico por ergoespirometría.

Con el objeto de poner los hallazgos de este trabajo en contexto, en esta introducción se revisa brevemente el desarrollo embriológico del corazón destacando las peculiaridades del origen del VD. A continuación, se resume la anatomía normal de un VD en una persona adulta para, posteriormente, describir la Tetralogía de Fallot, realizando un repaso histórico de la evolución de la técnica quirúrgica hasta llegar a las secuelas habituales de la cirugía de reparación completa actual y cómo evaluar la capacidad funcional de estos pacientes. Posteriormente, describiremos qué entendemos por la función diastólica ventricular, cómo podemos caracterizarla con prueba no invasivas y comentaremos la importancia del fenómeno de interdependencia ventricular, así como del análisis de los flujos intraventriculares por Doppler-color modo-M (DCMM). Para finalizar esta introducción, resumiremos los principales parámetros no invasivos que se han asociado con el VO_2 pico en la literatura.

1.1. Generalidades

En las últimas décadas, hemos asistido a un marcado incremento en la prevalencia de los pacientes con CC, situándose actualmente en torno al 9,1 - 9,4 de cada 1000 nacidos vivos, según los registros más recientes, con una importante variabilidad geográfica.^{1,2} Este aumento de la prevalencia observada obedece a diferentes factores: por un lado, el desarrollo tecnológico en el campo de la ETT ha incrementado notablemente la capacidad diagnóstica de los defectos más leves (comunicación interventricular (IV), comunicación interauricular y ductus arterioso persistente) que suponen casi un 58% de los casos de CC;² por otro lado, la evolución de la anestesia y cirugía cardíaca, así como la formación de cardiólogos específicos ha conseguido mejorar sustancialmente la supervivencia de las cardiopatías más complejas (Figura 1).

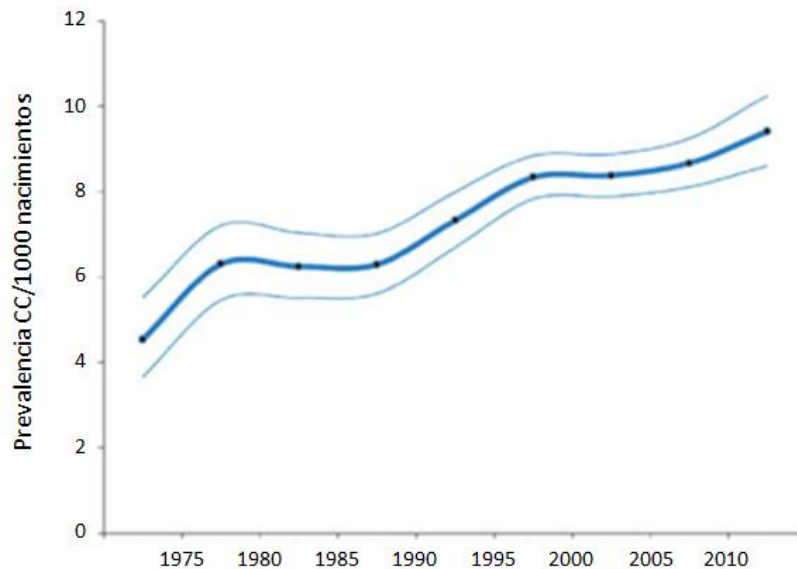


Figura 1. Tomada de Liu et al 2019.² Cambios en la prevalencia de las CC a lo largo de los últimos 30 años. Las líneas paralelas representan el intervalo de confianza al 95%.

La TdF es la cardiopatía cianótica más frecuente en niños mayores de un año. Tiene una incidencia actual entre el 2,9 y el 5 de cada 10.000 nacidos vivos y constituye el 7-10% de las CC.³ Descrita inicialmente en 1888 por el cardiólogo francés Étienne-Louis Arthur Fallot como la “maladie bleu”, desde 1924 es conocida con el epónimo “Fallot”, gracias a la canadiense Maude Abbot.

El defecto embriológico exacto por el que se produce la TdF no está completamente esclarecido, pero acontece en la fase de “enganche o consolidación” y se cree que es secundario a una incorrecta migración de las células de la cresta neural. Esto provocaría la rotación incompleta tronco-conal, con una desviación anterior y superior de la porción infundibular del septo IV (septo conal), lo que daría lugar a los 4 signos característicos de la entidad descritos por Arthur Fallot (Figura 2):

- **Acabalgamiento de la aorta** fruto del mal alineamiento entre el tabique de salida y el trabecular.
- Un **defecto del tabique IV subaórtico** generalmente único, de tipo membranoso y no restrictivo.

- **Obstrucción pulmonar.** El punto de obstrucción dominante suele localizarse a nivel del infundíbulo, aunque puede ocurrir a otros niveles (subvalvular, valvular, supra- valvular y ramas pulmonares).
- **Hipertrofia del VD** secundaria a la obstrucción pulmonar.

Adicionalmente, la TdF puede asociar otras anomalías como el cayado aórtico derecho (25%), anomalías coronarias (5%, especialmente el nacimiento de la arteria descendente anterior a partir del seno coronario derecho pudiendo seguir un trayecto anterior a través del infundíbulo ventricular derecho), alteraciones en las ramas pulmonares (30%) y/o comunicación interauricular (“pentalogía de Fallot” en un 10%).^{4,5}

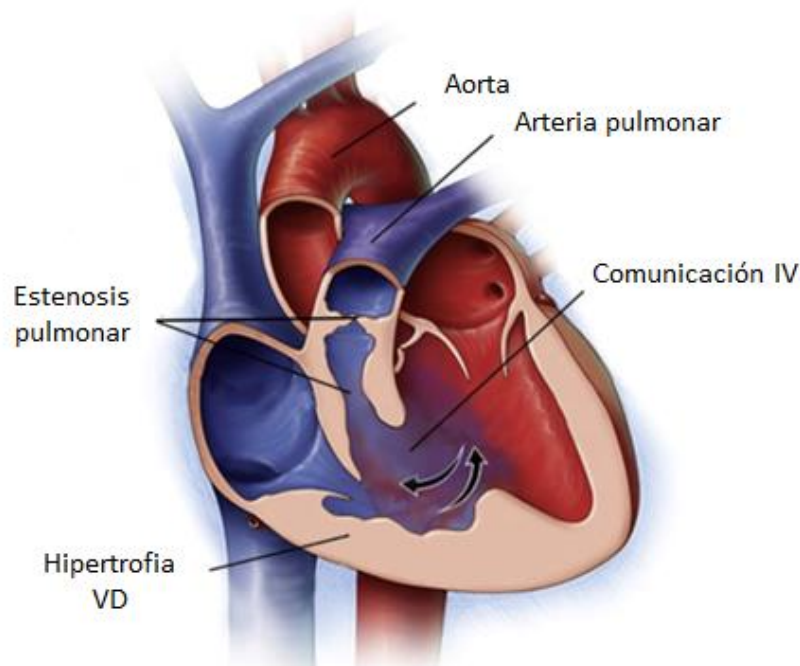


Figura 2. Modificada de Wilson et al 2019.⁶ Esquema de la TdF clásica [reproducida de la fundación Mayo].

Se consideran variantes anatómicas de la TdF la atresia pulmonar con comunicación IV con o sin colaterales sistémico-pulmonares (15%), la TdF con agenesia de la válvula pulmonar (6%), el VD de doble salida y el canal AV con TdF.⁶

Generalmente, la TdF es una CC no sindrómica (80% de los casos) y se ha descrito su asociación con el consumo materno de ácido retinoico, con la fenilcetonuria y la

diabetes gestacional. No obstante, en un 20% de los casos se asocia con síndromes clínicos con base genética como son: la microdelección 22q11 en el síndrome de DiGeorge o las trisomías de los cromosomas 21, 18 y 13.³

En la actualidad, el objetivo del tratamiento quirúrgico de la TdF es la reparación completa durante el primer año de vida, preferiblemente entre el tercer y sexto mes.^{7,8} La cirugía consiste en cerrar la comunicación IV y resolver cualquier tipo de estenosis pulmonar. El tipo específico dependerá de diferentes factores que se describirán más adelante.

Los pacientes con TdF alcanzan una supervivencia tras la cirugía correctora inicial que alcanzan el 96%, 92% y 86% a los 20, 30 y 40 años, respectivamente.⁹ Estos datos demuestran que se trata de una población en riesgo de morbilidad y mortalidad precoces a expensas fundamentalmente de muerte súbita y fallo cardíaco. El 40% de los pacientes adultos con TdF tiene una capacidad de esfuerzo disminuida y la supervivencia libre de necesidad de reintervención, insuficiencia cardíaca y/o arritmias a los 40 años es de tan sólo un 25%.⁹

1.2. Desarrollo embriológico del corazón

El corazón es el primer órgano funcionando del embrión humano y su formación es común a muchos vertebrados. Se desarrolla entre la tercera y octava semana de gestación, cuando el embrión no es capaz de satisfacer sus requerimientos nutritivos exclusivamente a través de difusión desde la sangre materna. Se distinguen los siguientes hitos:

- Fusión de los tubos endocárdicos.
- Crecimiento y plegamiento del tubo cardiaco primitivo.
- Diferenciación de las cámaras cardíacas y válvulas.
- Desarrollo del sistema de conducción y circulación coronaria.

Durante la gastrulación (día 15), las llamadas células cardíacas progenitoras procedentes del epiblasto, migran a través de la línea primitiva para disponerse rostralmente a la membrana bucofaríngea y a los pliegues neurales, en la hoja esplácnica de la lámina del mesodermo lateral y constituir así el *primer campo cardíaco*; se ha identificado el factor de transcripción Mesp1 como el marcador molecular más precoz de las células precursoras cardíacas.¹⁰ Es en este mesodermo donde aparecen unos islotes sanguíneos que, al unirse, constituyen dos tubos revestidos de endotelio y rodeados por mioblastos con forma de herradura. Cada tubo se continúa cranealmente con una aorta dorsal como tracto de salida y caudalmente con una vena vitelo-umbilical como tracto de entrada. Posteriormente, debido al crecimiento desmesurado del embrión en el polo craneal, por el cierre del tubo neural y la formación de las vesículas cerebrales, se produce un plegamiento cefalocaudal y lateral, lo que da lugar a la **fusión de los tubos endocárdicos** a lo largo de la línea media. De esta forma, se constituye el **tubo cardíaco primitivo**¹¹ que está formado por dos capas: una interna o endocardio y otra externa o miocardio, separadas ambas por una matriz extracelular secretada por el miocardio y conocida como gelatina cardíaca. Las células del primer campo cardíaco con forma de herradura se expanden para formar el ventrículo izquierdo (VI), canal auriculoventricular (AV) y la aurícula primitiva.^{12,13}

El futuro ventrículo derecho (VD) deriva de otra estirpe celular diferente procedente del mesodermo faríngeo, situado anterior al tubo cardíaco primitivo. Estas células mesenquimales pluripotenciales se alojarán en la curvatura interna de este, entre el polo arterial y venoso, para constituir el *segundo campo cardíaco* y transformarse en miocitos no solo del tracto de salida¹⁴ sino de casi todo el VD, excepto el tracto de entrada del mismo.^{15,16}

Otras células que participan en la formación del corazón son las procedentes de la *cresta neural cardíaca*. Esta estirpe celular migra hacia el polo arterial del tubo primitivo y colabora con las células del segundo campo cardíaco en la formación de los tractos de salida y las grandes arterias, así como en el sistema de conducción cardíaco.¹⁶

Tras un progresivo alargamiento, el tubo cardíaco comienza a incurvarse a los 23 días, plegándose sobre sí mismo y creando una “S” hacia la derecha, la parte más caudal (porción auricular) se desplaza en dirección dorso-craneal y hacia la izquierda. El **asa cardíaca** constituye el primer signo de lateralización (izquierda-derecha) del embrión y es fundamental para establecer la posición espacial de las cámaras. El plegamiento del asa cardíaca se completa a los 28 días con el posicionamiento en paralelo de las porciones tubulares: polo venoso y arterial, ambos separados por la curvatura interna y externa del pliegue primario (Figura 3).¹⁷

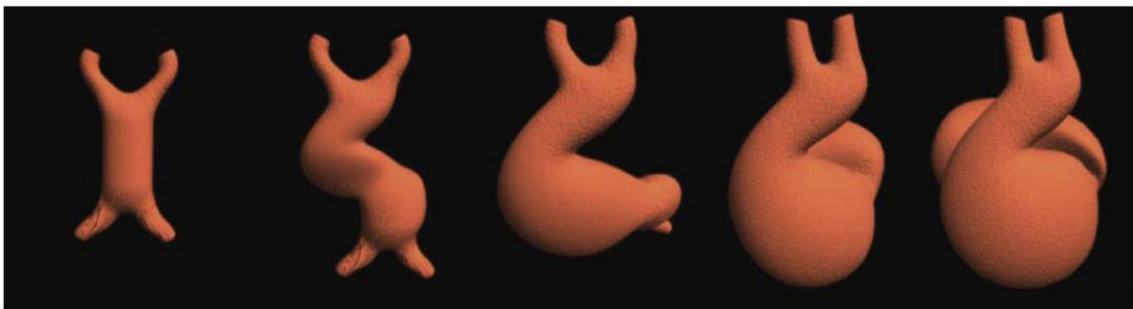


Figura 3. Tomada de Schleich et al 2013.¹⁷ Formación del asa cardíaca derecha en el día 23 el desarrollo.

En este momento, el polo venoso (aurículas y canal AV) quedará por encima del futuro VI y el polo arterial (tractos de salida) por encima del futuro VD. Estas dos porciones se tienen que alinear en el eje sagital para que los tractos de salida, ventrículos, canal AV primitivo y septo interauricular queden alineados. Este proceso, conocido como **convergencia**, es fundamental para una adecuada ordenación segmentaria y septación.¹⁷ Durante esta fase, las cámaras cardíacas crecen en el eje anteroposterior y en el eje izquierda-derecha. Los septos interauricular e IV quedan alineados en la parte central de la comunicación auricular gracias a la formación y crecimiento de los cojinetes endocárdicos del canal AV. Los cojinetes endocárdicos del tracto de salida darán lugar al septo conal, la curvatura interna será el pivote de rotación del polo arterial y primordio de la cresta supraventricular. Finalmente, el pliegue primario dará lugar al tabique IV (Figura 4).

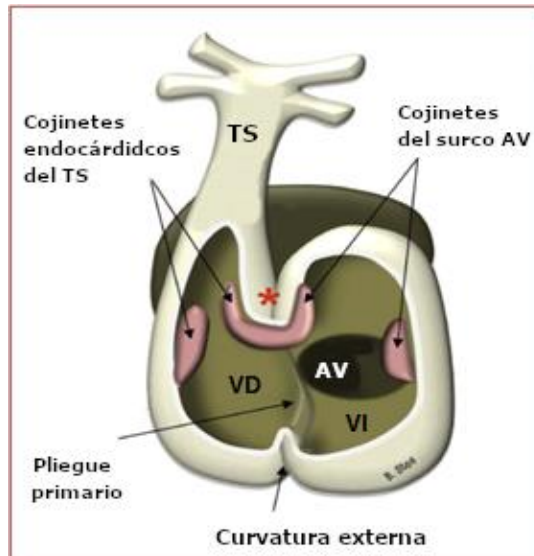


Figura 4. Modificada de Schleich et al 2013.¹⁷ Se resaltan las 4 zonas de transición: seno venoso, pliegue primario, canal aurículo-ventricular (AV) y tracto de salida con sus respectivos cojinetes endocárdicos. La estrella roja señala la curvatura interna cardíaca. AV: canal AV. VI: ventrículo izquierdo. TS: tracto de salida. VD: ventrículo derecho.

En la siguiente fase del desarrollo, **enganche (consolidación)**, el asa plegada y alineada queda “fija” por la fusión del septo IV con el septo conal (interarterial). Para que esto suceda, se necesita que el polo arterial se elongue mediante células del segundo campo cardíaco y de la cresta neural.¹⁸ Posteriormente, girará en sentido antihorario desde una visión ventricular para que la aorta se coloque por debajo y detrás de la arteria pulmonar, a la vez que tracciona del septo conal para llevarlo a unirse inferiormente con la porción más craneal del septo IV (Figura 5). Este punto, como describiremos más adelante, es crítico, pues un desplazamiento anómalo del septo conal será el responsable del desarrollo de la TdF.

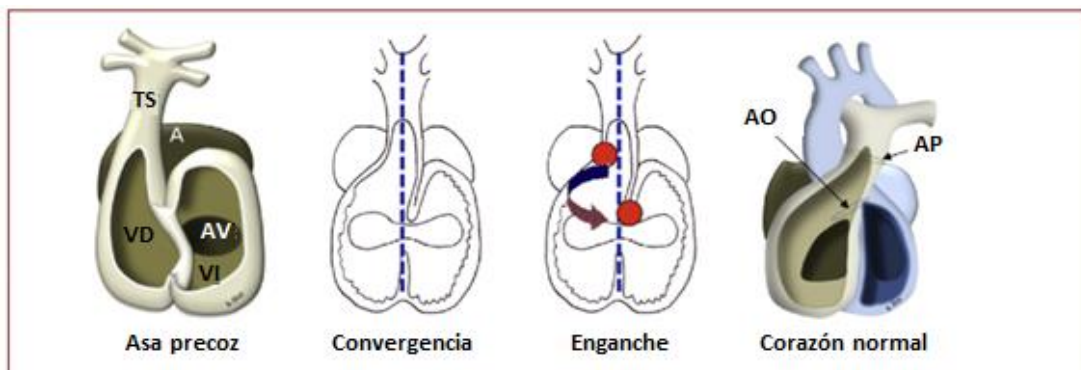


Figura 5. Modificada de Schleich et al 2013.¹⁷ Los tres pasos claves para el desarrollo cardíaco. Los círculos rojos marcan la posición final de la futura aorta.

1.3. Anatomía del ventrículo derecho en el adulto

El VD es una de las cuatro cámaras cardíacas y juega un papel crucial en el sistema circulatorio al bombear la sangre desoxigenada hacia los pulmones. Como ya hemos mencionado, tiene un origen diferente al del VI pues se deriva del mesodermo de los arcos faríngeos.¹⁶ Anatómicamente, es la cámara más anterior y se sitúa inmediatamente detrás del esternón. Tiene forma triangular si lo observamos desde una visión lateral y semilunar, en un corte transversal, abrazando al VI.¹⁹ Se extiende desde la conexión AV derecha, surco epicárdico que aísla eléctricamente ambas cámaras, hasta la conexión ventrículo-arterial derecha. El VD rodea al VI y está formado por un **tracto de entrada** que va desde el anillo AV hasta la porción distal del aparato subvalvular tricúspide y otro **tracto de salida**, manga muscular situada en la porción superior e izquierda del VD que aloja y sustenta a la válvula pulmonar, separados ambos por una **zona intermedia** donde predominan las *trabéculas musculares gruesas*. Las cintas musculares que se extienden en la cara derecha del septo IV se denominan bandas septo-marginales y se ramifican en trabéculas apicalmente. Destacan dos con nombre propio: la *cresta supraventricular*, situada en el techo del ventrículo entre la válvula pulmonar y tricúspide, y la *banda moderadora*, que se adhiere al músculo papilar anterior y cruza desde el septo hasta la pared libre en la región apical.

El músculo del VD está formado por dos capas de fibras: una profunda con disposición longitudinal-helicoidal que supone el 80% de la contracción ventricular (acortamiento ápex-tricúspide) y otra superficial con fibras horizontales que exprimen la base e infundíbulo, aportando el 20% de la capacidad contráctil restante (Figura 6). La contracción global del VD es peristáltica, comienza en la porción de entrada y avanza hacia el infundíbulo, gracias al retraso de 25-50 ms que existe en la conducción eléctrica entre ambas regiones.²⁰ Las fibras musculares, ricas en alfa miosina de cadena pesada, permiten una contracción rápida, aunque menos vigorosa que las del VI, suficiente para trabajar en un entorno de baja presión. Es importante destacar que, a nivel del surco IV, ambos ventrículos comparten fibras horizontales lo que supone, junto con el tabique IV

y el saco pericárdico, una auténtica interdependencia ventricular en la que el VI apoya la contracción del VD hasta en un 20-40% de su volumen sistólico.²¹ Es necesaria una conducción eléctrica normal para que la interdependencia se desarrolle de forma óptima.

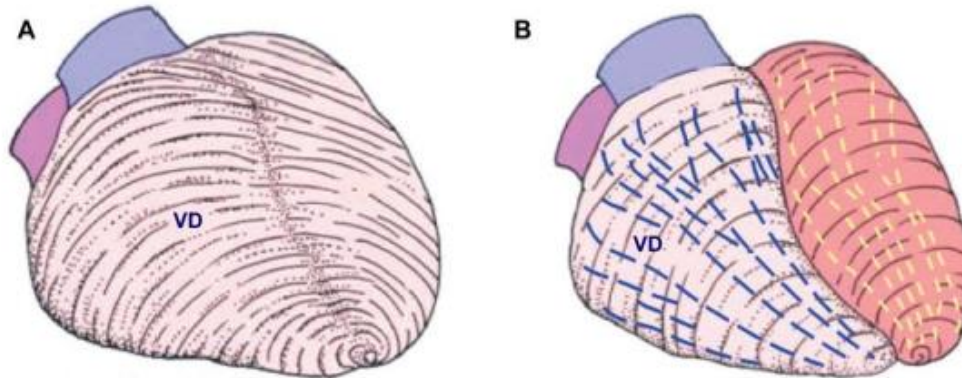


Figura 6. Modificada de Ho SY y Nihoyannopoulos P 2006.²² Disposición esquemática de las fibras musculares del ventrículo derecho (VD). El panel A muestra las fibras subepicárdicas que se disponen circunferencialmente y se continúan con las del ventrículo izquierdo. En el panel B se observan fibras subepicárdicas de disposición longitudinal.

La irrigación del VD depende de la arteria coronaria derecha salvo la de pequeñas áreas de la cara más anterior que dependen de la arteria descendente anterior. La irrigación del tabique IV posterior depende del origen de la rama IV posterior (que define la dominancia del sistema). El flujo global de la arteria coronaria derecha es sistólico y diastólico salvo en situaciones de sobrecarga de presión de las cavidades derechas. Las ramas más distales de la arteria tienen un flujo preferencial diastólico.

1.4. Tetralogía de Fallot

1.4.1. Fisiopatología y evolución natural de la enfermedad

En los primeros años de vida, la TdF no corregida conduce a un estado de hipoxemia progresiva. Así, el grado de cianosis viene determinado por la gravedad de la obstrucción y la presencia o no de colaterales que proporcionen un flujo pulmonar alternativo. En esta situación de sobrecarga de presión, el VD responde “adaptándose” mediante la proliferación e hiperplasia de los miocitos (hipertrofia concéntrica) lo que aumenta su

capacidad contráctil, a la vez que adquiere una morfología esférica para reducir el estrés de la pared y poder mantener el gasto cardiaco constante. En esta situación, el acortamiento radial juega un papel más importante que el longitudinal a través de las fibras horizontales. Con el paso del tiempo, se producirá una mala respuesta adaptativa del VD por claudicación de los mecanismos compensadores previamente descritos. El VD hipertrofiado aumentará el estrés de su pared lo que provocará un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, situación que se denomina rarefacción coronaria. Asimismo, los miocitos promoverán la síntesis de matriz extracelular (fibrosis) lo que favorecerá la presencia de arritmias e insuficiencia cardiaca, y el anillo tricúspide posterior sufrirá una dilatación progresiva que condicionará una insuficiencia tricúspide. La sobrecarga de volumen secundaria a la incompetencia tricúspide acelerará el proceso hasta un fracaso completo de la capacidad contráctil del VD.

Los pacientes con TdF no corregida pueden presentar cuadros agudos de cianosis denominados “crisis cianóticas”, más frecuentes entre los 2 y 4 meses de edad y desencadenados, habitualmente, por episodios de estrés como el llanto, alimentación o deshidratación. En estos casos, el aumento de la resistencia vascular pulmonar o la disminución de la resistencia vascular sistémica produce un incremento del cortocircuito derecha a izquierda a través de la comunicación IV que empeora la hipoxemia y activa de manera refleja el tono adrenérgico. Todo ello empeora progresivamente la obstrucción a nivel del tracto de salida del VD, lo que conlleva a un cuadro clínico puede llegar a ser letal sin un tratamiento inmediato. Adicionalmente, la válvula pulmonar es frecuentemente displásica y la obstrucción a nivel valvular suele progresar con el tiempo.

Sin tratamiento quirúrgico, los pacientes no suelen sobrevivir hasta la edad adulta. La mortalidad es mayor el primer año de vida, alcanzando el 25% de pacientes con obstrucción al tracto de salida, siendo las siguientes las principales causas de muerte: las crisis hipoxémicas (62%), los accidentes cerebrovasculares (17%) y los abscesos cerebrales (13%).⁵

1.4.2. Tratamiento quirúrgico

Las alternativas quirúrgicas se pueden dividir en dos grandes bloques: procedimientos paliativos en los que el objetivo es derivar sangre sistémica al lecho pulmonar a través de una fístula sistémico-pulmonar, y la cirugía correctora o reparadora completa. Ambas técnicas pueden combinarse secuencialmente si es necesario.

1.4.2.1. Cirugía paliativa

Este tipo de intervención tiene su origen en 1944 con el desarrollo de la fístula de Blalock-Taussig y Thomas²³ que rápidamente se instauró como el método paliativo de elección en CC cianóticas, surgiendo posteriormente diferentes variantes. El objetivo principal de estos procedimientos es aumentar el flujo pulmonar, intentando evitar la hipoplasia severa de las ramas pulmonares. Se realizaba de elección en los primeros 5 años de vida⁵ condicionando a largo plazo complicaciones importantes derivadas del hiperaflujo pulmonar y de la distorsión anatómica que conllevan.

A. Tipos de fístulas sistémico-pulmonares:

- *Blalock-Taussig*: comunica la arteria subclavia con la arteria pulmonar ipsilateral. *De Leval* describió una modificación de la técnica usando un tubo prostético de politetrafluoroetileno (PTFE), de elección actualmente mediante toracotomía posterolateral.
- *Potts* (1946): comunicación entre la aorta descendente y la arteria pulmonar izquierda. Ha quedado en desuso por la dificultad de cierre de esta durante la cirugía correctora.²⁴
- *Waterston* (1962): conecta la aorta ascendente y la arteria pulmonar derecha vía esternotomía media.²⁵
- *Modificación de Cooley* (1966): anastomosis intrapericárdica de la aorta ascendente a la arteria pulmonar derecha.

B. Lesiones residuales asociadas:

- Hipertensión pulmonar en fístulas de Waterston y Potts.
- Estenosis o trombosis de la fístula (menos frecuente en las anastomosis centrales).
- Dilatación aórtica y disfunción ventricular izquierda por sobrecarga de volumen.
- Distorsión de la anatomía vascular pulmonar.

1.4.2.2. Cirugía correctora

El objetivo de la cirugía correctora es, por tanto, cerrar la CIV, así como resolver cualquier tipo de estenosis pulmonar. El tipo de intervención dependerá del nivel de la obstrucción y de la anatomía coronaria.

A. Tipos de cirugías correctoras:

- Miotomía sin parche de ampliación.
- Miotomía con parche de ampliación que puede ser infundibular o transanular, según se preserve o no el anillo pulmonar.
- Conducto extracardiaco valvulado entre el VD y la arteria pulmonar.

B. Perspectiva histórica

La cirugía reparadora ha evolucionado considerablemente a lo largo del tiempo. A principios de los años 50, se realizaron las primeras intervenciones intracardiacas en pacientes congénitos gracias al desarrollo de la derivación cardiopulmonar de *John Gibbon*. Hasta entonces, únicamente se había llevado a cabo la intervención de *Brock y Downing* en pacientes con TdF y estenosis pulmonar que consistía en una ventriculotomía derecha y en la incisión de la válvula pulmonar estenótica así como la eliminación del tejido obstructivo a nivel del tracto de salida del VD.²⁶ En 1954, *Lillehei y colaboradores* realizaron la primera reparación completa de la TdF mediante la utilización de la circulación extracorpórea.²⁷ Su éxito ofreció por fin la evidencia

necesaria para poder llevar a cabo este tipo de intervenciones.²⁸ *John Kirklin* y su equipo de la Clínica Mayo, en 1955, reportaron su experiencia en cirugía de pacientes con cardiopatías complejas, incluida la reparación completa de la TdF, mediante una modificación del circuito previo de extracorpórea, conocida como la *bomba-oxigenador de Gibbon-Mayo*. Asimismo, demostraron que la cirugía de reparación era posible tanto como procedimiento primario como de rescate tras una derivación sistémico-pulmonar previa. Su experiencia a lo largo de más de 10 años y en más de 500 pacientes quedó recogida en múltiples publicaciones.²⁹

La cirugía inicialmente consistía en realizar extensas ventriculotomías que permitiesen la resección de las bandas infundibulares con el fin de liberar la válvula pulmonar antes de completar la exclusión de la comunicación IV con un parche. Este tipo de abordaje inicial, mediante esternotomía media, tenía una mortalidad muy elevada (en torno al 60%) que mejoró a lo largo de la década de los 60, consiguiendo unas tasas de mortalidad entre el 7-15%.²⁹ En aquellos casos en los que la incisión del tracto de salida no era suficiente o en anillos pulmonares pequeños, se colocaba un parche infundibular o transanular con la alteración consecuente de la integridad del aparato valvular. En presencia de atresia pulmonar o en los casos de origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde el seno derecho, el abordaje quirúrgico incluía la colocación de un homoinjerto a modo de conducto entre el VD y la arteria pulmonar, técnica descrita por primera vez en 1966 por *Ross y colaboradores*.³⁰ Durante esos años, la corrección total se efectuaba de forma electiva entre los 8 y 12 años, tras un procedimiento paliativo que se llevaba a cabo en los primeros 5 años de vida.^{29,31}

A partir de los años 70, gracias a la experiencia acumulada en las décadas previas, el abordaje se refinó y la cirugía de reparación completa comenzó a realizarse en el primer año de vida, sin necesidad obligatoria de intervención paliativa previa, siendo de elección entre el 3º y 6º mes, dada la mayor morbimortalidad y tasa de reintervención del periodo neonatal.³² La excepción serían aquellos pacientes con cianosis graves y crisis hipoxémicas, ya que en estos casos el beneficio supera al riesgo y requieren de una intervención paliativa inicial. Actualmente, el abordaje quirúrgico se realiza por vía *transauricular-transtricuspídeo* con implante de parche infundibular, evitando el parche

transanular en la medida de lo posible, preservando así el anillo y la anatomía pulmonar (Figura 7).

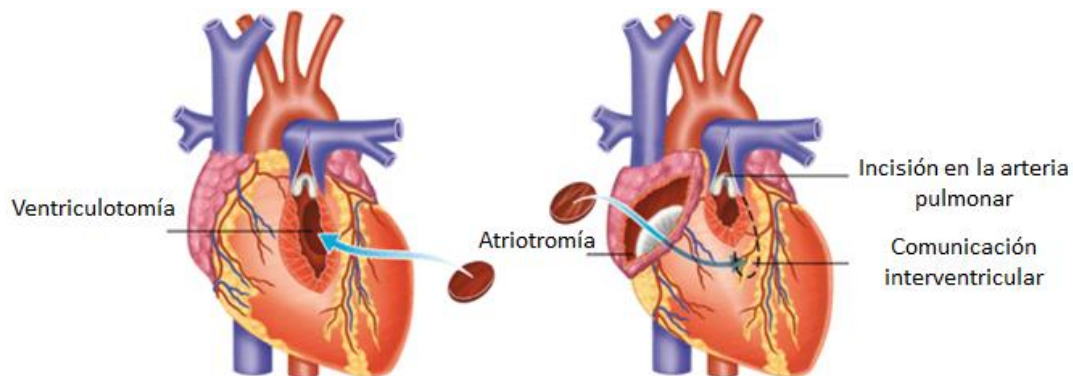


Figura 7. Modificada de Van Der Ven 2019.³³ Esquema de la cirugía reparadora con abordaje transventricular (izquierda) y transatrial (derecha).

La mortalidad de la cirugía correctora actual, según series europeas y americanas, es inferior al 3%³³ con una supervivencia a 25 años superior al 95% (Figura 8).^{9,34}

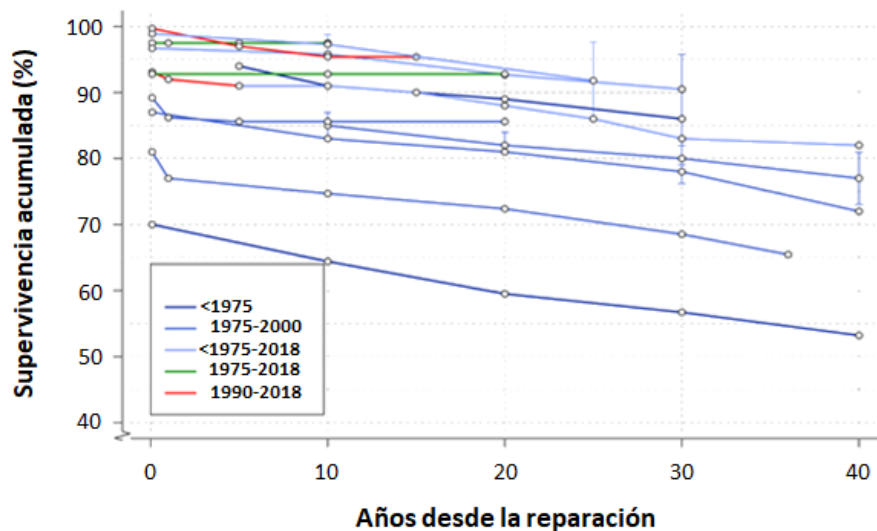


Figura 8. Modificada de Van Der Ven et al.³³ Evolución de la supervivencia tras cirugía de reparación en pacientes con TdF a lo largo de los años.

C. Secuelas de la cirugía correctora:

Las lesiones residuales condicionadas por las técnicas de cirugía correctora descritas y que condicionan el seguimiento y la evolución de los pacientes con TdF son:

- Insuficiencia pulmonar (IP): secuela más frecuente y principal causa de reintervención,⁹ especialmente si se ha utilizado un parche transanular. La dilatación ventricular secundaria puede producir a su vez insuficiencia tricuspídea funcional.
- Obstrucción supraválvular: sobrecarga de presión y aumento de la insuficiencia valvular pulmonar y tricúspide.
- Distorsión anatómica del infundíbulo y dilatación de la raíz aórtica.³⁵
- Comunicación interventricular residual.
- Degeneración del homoinjerto pulmonar.
- Muerte súbita por arritmias ventriculares secundarias a circuitos de macroreentrada a través de los parches y cicatriz de acceso, y favorecidas por el grado de dilatación ventricular y fallo cardiaco.

1.4.3. Evolución de la enfermedad en adultos tras la reparación completa

La evolución de los pacientes con TdFc es dependiente de las lesiones residuales de la técnica correctora empleada. A continuación, detallaremos una por una las diferentes lesiones residuales.

1.4.3.1. Obstrucción residual del ventrículo derecho

En la edad adulta, la mayoría de los pacientes mantienen una corrección eficaz, sin obstrucción residual significativa en más de la mitad de los casos.³² En torno a un 10-15% tiene obstrucción residual moderada o grave que, si bien puede localizarse a cualquier nivel, suele hacerlo a nivel de las ramas de la arteria pulmonar.³⁶ Este hecho plantea importantes problemas diagnósticos en el adulto, pues las ramas pulmonares se visualizan con dificultad por ETT convencional. Es aquí donde las técnicas de imagen avanzada, la RMc y la tomografía computarizada pueden ayudarnos a identificar estenosis en los segmentos principales de las ramas pulmonares. Asimismo, entre un 74-89% de aquellos pacientes que han sido tratados con un conducto valvulado precisarán reintervención posterior por degeneración de este a 10 años.³³

1.4.3.2. Cortocircuitos persistentes

Los cortocircuitos residuales no son infrecuentes, alcanzando según las series el 30% de los pacientes, pero siendo en la mayoría de los casos pequeños y con escasa relevancia hemodinámica.³⁶ La localización más frecuente es a nivel del parche IV por dehiscencia de este o cierre incompleto del defecto. La comunicación IV residual puede producir dilatación progresiva del VI en el caso de que la sobrecarga de volumen sea importante. Mención especial tiene la posibilidad de dejar abierta una comunicación interauricular o foramen oval permeable, pues puede ser fuente de embolismos paradójicos en el futuro.

1.4.3.3. Insuficiencia pulmonar

La cirugía correctora habitualmente implica la disrupción de la válvula pulmonar, especialmente cuando se amplía el tracto de salida ventricular derecho mediante un parche que extiende a través de un anillo hipoplásico. La alteración de la anatomía valvular provocará una IP residual que se irá incrementando con el tiempo. La IP es muy frecuente a medio-largo plazo, las series muestran tasas de regurgitación moderada-severa que oscilan entre un 40-85% a 5-10 años desde cirugía reparadora.^{32,33} La consecuencia de la sobrecarga crónica de volumen es la dilatación progresiva del VD con repercusión posterior sobre la capacidad contráctil de este y el desarrollo ulterior de insuficiencia tricúspide. El remodelado ventricular derecho es diferente al izquierdo en pacientes con TdFc, siendo impredecible la porción del VD que se verá afectada.³⁷ Los estudios muestran que la porción trabeculada es la que admite mayor dilatación y mantiene la fracción de eyección. Las porciones de entrada y salida parecen no tener una respuesta adaptativa significativa.^{38,39}

1.4.3.4. Arritmias y muerte súbita

Los adultos con TdFc sufren con frecuencia episodios de taquicardia ventricular con una incidencia acumulada a largo plazo que oscila entre el 5-15% según las series.^{9,40} Las taquiarritmias auriculares también son también muy prevalentes con una incidencia

acumulada de hasta el 20%.⁴⁰ Según las series contemporáneas, la tasa de muerte súbita anual en pacientes con TdFc oscila entre 0,9-1,5%.⁴¹

Hasta el momento de la corrección de la estenosis infundibular, la sobrecarga de presión del VD da lugar a hipertrofia miocárdica y fibrosis,⁴² agravándose progresivamente por la presencia de IP tras la corrección quirúrgica. Estas alteraciones estructurales condicionan, de forma invariable, una alteración en la función diastólica del VD que precede al deterioro de la función sistólica.⁴³ En este sentido, datos recientes de la mayor cohorte de pacientes con TdFc publicada hasta la fecha muestran que el grado de hipertrofia del VD y la aparición de arritmias auriculares son factores predictores de mortalidad y muerte súbita en pacientes adultos con TdFc. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia pronóstica de la disfunción diastólica (DD) del VD en estos pacientes.⁴⁴

1.4.3.5. Afectación del ventrículo izquierdo:

A pesar de que clásicamente la TdF ha sido considerada una patología del corazón derecho, cada vez existen más datos que ponen de manifiesto que la función del VI tiene un papel muy importante en la evolución a largo plazo de los pacientes con TdFc.^{9,44} Uno de cada cinco pacientes con TdFc desarrolla, de hecho, disfunción ventricular izquierda sistólica.⁴⁵ Los mecanismos implicados en este deterioro del VI son múltiples: el hipoaflujo pulmonar e hipoxia previos a la cirugía correctora, la edad de corrección, la disfunción septal condicionada por el parche corrector del defecto IV, la asincronía eléctrica y otros mecanismos de interdependencia ventricular condicionan un remodelado progresivo del VI.⁴⁵ Estudios histopatológicos y de imagen demuestran la presencia de hipertrofia miocárdica y fibrosis en el VI en grado proporcional a los cambios objetivados en el VD.^{42,46} Al igual que en el VD, estos cambios histopatológicos determinan una alteración de las propiedades diastólicas del VI y la consecuente elevación de las presiones de llenado. Esto explica que la DD del VI haya sido identificada como un potente predictor de arritmias ventriculares,⁴⁷ y un determinante fundamental del deterioro de la capacidad de esfuerzo en estos pacientes.⁴⁸

1.4.4. Reintervención durante la vida adulta

Datos recientes sugieren que la reintervención quirúrgica para corregir la IP mediante una prótesis biológica, así como la anuloplastia para la regurgitación tricuspídea disminuyen la incidencia de arritmias auriculares y ventriculares,⁴⁹ especialmente si la intervención va acompañada de la ablación del circuito de reentrada.⁵⁰

En la actualidad, la indicación de sustitución valvular pulmonar (SVP) en pacientes con TdFc e IP se sustenta en la demostración de deterioro clínico funcional o la progresiva dilatación y disfunción del VD.⁵¹ Aunque la mayoría de los pacientes muestran mejoría subjetiva de su capacidad funcional y parece que la regresión del remodelado ventricular es más probable cuando el volumen telediastólico del VD no supera los 150-160 ml/m,^{51,52} existen datos contradictorios acerca del beneficio de la SVP en términos de parámetros robustos de capacidad funcional, función sistólica del VD y mortalidad.⁴⁹ Además, aun con los avances en intervencionismo percutáneo, la SVP no está exenta de complicaciones. Esto hace que el momento de indicación de la cirugía deba demorarse lo máximo posible, siempre y cuando la función ventricular esté garantizada a largo plazo. Por todo ello, los pacientes con TdFc e IP se beneficiarían de marcadores más sensibles de remodelado del VD para poder identificar correctamente la contribución de la función ventricular a los síntomas y establecer el mejor momento para la SVP.

1.4.5. Evaluación de la capacidad funcional en pacientes con TdFc

Actualmente, la mayoría de los pacientes con TdF se someten a una cirugía reparadora completa en el primer año de vida en la que se busca minimizar la regurgitación pulmonar a largo plazo. A pesar del refinamiento de la técnica quirúrgica, así como los cuidados posteriores, estos pacientes presentarán con el tiempo diferentes complicaciones como son la intolerancia al esfuerzo, desarrollo de arritmias, insuficiencia cardiaca y muerte.^{53,54}

Los pacientes con TdFc presentan generalmente una capacidad funcional reducida^{55,56} a lo que se suma un estilo de vida predominantemente sedentario comparado con la población general sana.⁵⁷ Todo ello a pesar de las recomendaciones de las guías de práctica clínica en las que se aboga por realizar una actividad de moderada intensidad durante 150 minutos a la semana (mismas para la población general).⁵⁸ Por otro lado, los pacientes con CC suelen presentar adaptaciones psicosociales fruto de sus defectos de nacimiento que les hacen considerar su capacidad física y mental como normales en situaciones que muchas veces no lo son. Por ello, escalas subjetivas como la NYHA (New York Heart Association) y otros cuestionarios de calidad de vida, aunque han demostrado su correlación con el VO_2 pico^{59,60} pueden no capturar la capacidad funcional real de estos pacientes. De hecho, se ha descrito una sobrestimación importante de la clase funcional subjetiva en pacientes con CC con respecto a la evaluada mediante parámetros objetivos por ergoespirometría.^{60,61}

Hasta hace poco, la evidencia disponible en este campo era limitada y no se había hecho ninguna revisión sistemática al respecto. Recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que se demuestra una mejoría significativa en el VO_2/kg pico de +3,1 ml/kg/min tras realizar un plan de entrenamiento de entre 2 y 7 sesiones por semana.⁶² Las pruebas de imagen no evidenciaron remodelado adverso alguno tras dicha intervención.

Es fundamental, por tanto, la utilización de escalas objetivas para la cuantificación de la capacidad funcional de los pacientes con TdFc. La ergoespirometría permite el cálculo del VO_2 pico, uno de los parámetros más robustos y que ha demostrado una correlación importante con el pronóstico de los pacientes con patología cardiovascular en general y CC en particular.^{63,64} Otro parámetro objetivo de gran importancia es la pendiente de la relación entre la ventilación y la producción de dióxido de carbónico (VCO_2 slope), que relaciona la ventilación y la perfusión pulmonar, y guarda una estrecha relación con la función sistólica del VD (acortamiento de área fraccional) y la presión arterial pulmonar.⁶⁵ Este parámetro ha demostrado tener un valor pronóstico independiente y complementario al VO_2 pico en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica⁶⁶ y también en el amplio espectro de las CC.⁶⁷ La evaluación objetiva de

la capacidad funcional presenta un valor especialmente añadido en aquellos pacientes que afirman encontrarse asintomáticos.^{60,68} Este análisis es de vital importancia pues un deterioro de clase funcional en el contexto de una lesión residual pulmonar, principal secuela de los pacientes adultos con TdFc,^{69,70} sentaría la indicación de reintervención de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales.⁵¹

La utilización de la ergoespirometría en pacientes con cardiopatías comenzó hace varias décadas y, actualmente, se considera una prueba esencial para establecer la capacidad funcional y el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada, sentando la indicación de terapias avanzadas como el trasplante cardíaco o el implante de una asistencia circulatoria mecánica.⁷¹ Sin embargo, en pacientes con TdFc, se ha demostrado que existe una importante variabilidad entre los clínicos a la hora de utilizar e implementar los resultados de esta prueba.⁷² De hecho, únicamente el 59% de los médicos cuantifican de forma objetiva la capacidad funcional de pacientes asintomáticos.⁷³ Aun así, existe evidencia desde hace una década sobre el impacto pronóstico claro del VO₂ pico en esta población.⁷⁴

La ergoespirometría combina el análisis de la ventilación con consumo de oxígeno y eliminación de dióxido de carbono con los parámetros utilizados convencionalmente para monitorizar una prueba esfuerzo (frecuencia cardíaca, presión arterial, registro electrocardiográfico continuo, saturación de oxígeno). De esta forma, podemos analizar de forma global los mecanismos implicados en el transporte y utilización de oxígeno durante la actividad física. Existen fundamentalmente dos modalidades de ejercicio para efectuar la prueba de esfuerzo (Figura 9): en cinta rodante y en cicloergómetro. En general, los protocolos más utilizados en cinta rodante son los incrementales (Bruce, Naughton, etc.) y en el caso del cicloergómetro, protocolos de rampa, en los que la carga de los intervalos se adapta de forma progresiva según las ecuaciones de Wassermann.⁷⁵ En ambas modalidades, debería completarse la prueba en un intervalo de tiempo entre 8 y 12 minutos, analizándose en ese periodo el intercambio gaseoso respiración a respiración. Asimismo, se realizaría una monitorización continua del electrocardiograma y se obtendría la presión arterial y la saturación de oxígeno cada 3 minutos. Se considera que el paciente ha realizado un esfuerzo máximo durante la prueba cuando consigue

alcanzar una ratio de intercambio respiratorio (RER) superior a 1,1 lo que implica que la producción de dióxido de carbono ha superado al consumo de oxígeno (ratio VCO_2/VO_2). Aunque ambas técnicas se usan indistintamente en la práctica clínica, sabemos que la prueba en cinta rodante induce una estimulación mayor en el corazón y los pulmones respecto al cicloergómetro, consiguiendo un doble producto (frecuencia cardíaca x presión sistólica arterial) superior. De hecho, diferentes estudios han reportado un VO_2 pico entre un 5 y un 20% inferior en cicloergómetro, hallazgo probablemente relacionado con la fatiga muscular acumulada en los cuádriceps de sujetos no entrenados, tanto sanos como con patología cardíaca.⁷⁶⁻⁷⁸ Recientemente, se ha publicado el primer estudio que realiza una comparación directa de ambas modalidades en una población de pacientes con TdFc con un rango de edad entre 12,7 y 40,7 años. Los resultados son consistentes con la literatura revisada, siendo especialmente interesante el hecho de que, nuevamente, el único parámetro con valores similares en ambas pruebas fue el VCO_2 slope mientras que el resto fueron significativamente inferiores en el cicloergómetro.⁷⁹ Este hallazgo se ha puesto en relación con el hecho de que el VCO_2 slope es un parámetro submáximo que se vería menos influenciado por el tipo y adaptación al ejercicio realizado.

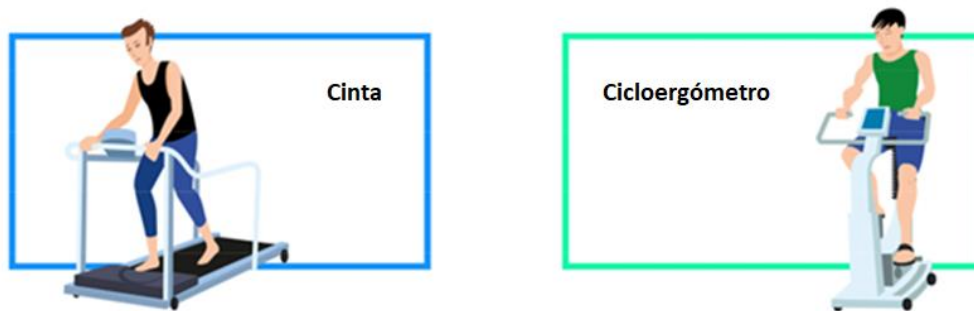


Figura 9. Modificada de Leonardi et al. 2024.⁷⁹ Diferentes modalidades de ergoespirometría, en cinta rodante sin fin (a la izquierda en azul) y cicloergómetro (a la derecha en verde).

Dentro de los parámetros medibles en esta prueba los que cuentan con la evidencia más robusta y han sido ampliamente estudiados en diferentes contextos clínicos, incluida la TdFc, son el VO_2 pico y el VCO_2 slope.⁶³ La determinación del VO_2 pico representa el parámetro oro para la estimación de la capacidad funcional de los pacientes con TdFc. El VO_2 cuantifica el volumen de oxígeno utilizado por nuestro

organismo, especialmente en la mitocondria, y se calcula como la diferencia entre la fracción inhalada y exhalada en mililitros por minuto.

El VO_2 pico se ha expresado y estudiado en la literatura de dos formas: mediante la estandarización ajustada por peso (ml/kg/min) y mediante el porcentaje teórico de unos valores tabulados para edad, sexo, altura y peso ideal (% del predicho). Este parámetro ha demostrado ampliamente correlacionarse con la aparición de eventos adversos cardiacos mayores en el seguimiento de pacientes con TdFc.⁶³ En esta cohorte de pacientes, ha demostrado su utilidad tanto en su forma estandarizada ajustada a peso,⁸⁰⁻⁸² como en porcentaje teórico del predicho.^{74,83} El principal desafío a la hora de tabular y establecer un punto de corte para el VO_2 pico es la influencia de diferentes factores en el resultado final del mismo (Figura 10). Como ya hemos mencionado, la modalidad de ejercicio a realizar, así como el diseño del protocolo impactan en el consumo final de oxígeno por lo que debería tenerse en cuenta a la hora de corregir este parámetro. Por otro lado, factores demográficos como la edad, el sexo y el peso también tienen una influencia de sobra conocida en este parámetro, debiéndose ajustar por estos. Es importante resaltar el hecho de que a medida que cumplen años, los pacientes con TdFc sufren un deterioro acelerado del VO_2 pico.⁸⁴ También habría que tener en cuenta que el paciente no presente enfermedad pulmonar y/o muscular sobreañadida que influiría en los resultados finales. Por último, el nivel de actividad física basal de los pacientes también ha demostrado modificar el VO_2 pico, sin impacto negativo en remodelado ventricular ni arritmias.^{55,62,85}

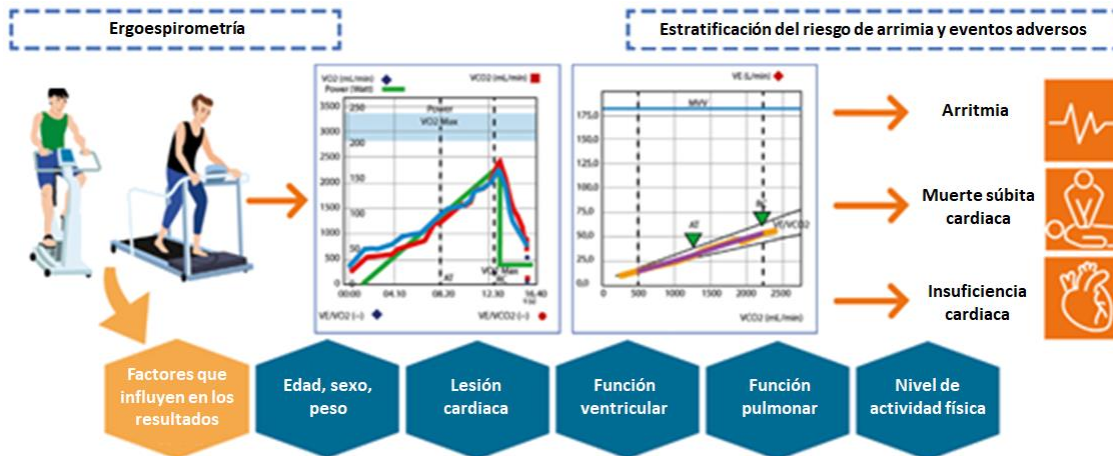


Figura 10. Modificada de Leonardi et al 2023.⁸⁶ Factores que influyen en el consumo pico de oxígeno durante la prueba de esfuerzo.

Una de las principales limitaciones a la hora de estimar la capacidad funcional de los pacientes del $\dot{V}O_2$ pico es la necesidad de realizar una prueba máxima, alcanzando una ratio de intercambio respiratorio superior a 1,1. En aquellos casos en los que los pacientes no son capaces de llegar a ese nivel de esfuerzo, los parámetros denominados submáximos cobran especial relevancia. Dentro de ellos, el $\dot{V}O_2$ slope cuenta con una amplia evidencia científica y no se ve alterado por la modalidad de esfuerzo.^{76–79} Esta medida se obtiene al analizar la pendiente resultante de la relación ventilación por minuto y producción de dióxido de carbono. Permite evaluar la eficiencia del intercambio gaseoso en condiciones submáximas (eficiencia ventilatoria), considerándose normal un valor inferior a 30.

1.5. Función diastólica ventricular

La función diastólica hace referencia a todos aquellos acontecimientos relacionados que permiten al ventrículo adaptarse al llenado de la cámara con el fin de conseguir un volumen latido adecuado a las necesidades fisiológicas de cada momento. La anatomía del VD le permite adaptarse a grandes variaciones de volumen (cambios en el retorno venoso sistémico) gracias a pequeños movimientos de su pared. Sin embargo, este ventrículo es altamente sensible a los cambios en la poscarga al tener una menor cantidad de fibras circunferenciales, encargadas del acortamiento radial.

Para que la diástole se realice con normalidad, es necesario que las presiones en las cavidades cardiacas, circulación pulmonar y de retorno sistémico se mantengan en un rango fisiológico. El tiempo diastólico del ciclo cardiaco es el periodo compartido entre el cierre de las válvulas semilunares y el cierre de las válvulas aurículo-ventriculares.⁴³ Se compone de cuatro fases como se observa en el clásico *diagrama de Wiggers* (Figura 11):

- Fase de relajación isovolumétrica: desde el cierre de la válvula semilunar hasta la apertura de la válvula AV. Se produce una rápida despresurización del ventrículo consiguiendo reducir su presión por debajo de la auricular lo que permite la apertura de la válvula AV.
- Fase de llenado rápido: tras la apertura de la válvula AV, la sangre fluye rápidamente hasta el ventrículo, aportando aproximadamente el 70% del volumen de llenado.
- Diástasis: periodo en el que se han igualado las presiones en ambas cámaras y el llenado continua de forma pasiva por el flujo que llega desde las venas pulmonares y cavas. Aporta en torno al 5% del llenado.
- Llenado tardío al final de la diástole que es consecuencia de la sístole o “patada” auricular, en condiciones normales supone un 20% del llenado. Esta cámara tendría por tanto varias funciones a lo largo de toda la diástole: inicialmente función “de reservorio”, almacenando la sangre del retorno venoso, posteriormente función “de conducto” durante la diástasis, para terminar con su función final “de bomba de cebado”. La distensibilidad auricular influye en su capacidad de reservorio y en el mantenimiento del llenado. La contribución contráctil dependerá de cómo se haya desarrollado la fase de llenado rápido y la necesidad de complementarlo. El corazón es capaz de seguir funcionando incluso sin la contribución auricular ya que puede incrementar su capacidad de bombeo en un 300-400% respecto a su gasto cardiaco basal. Por ello, es habitual que la pérdida de la contribución auricular produzca disnea de esfuerzo, pero no síntomas en reposo.

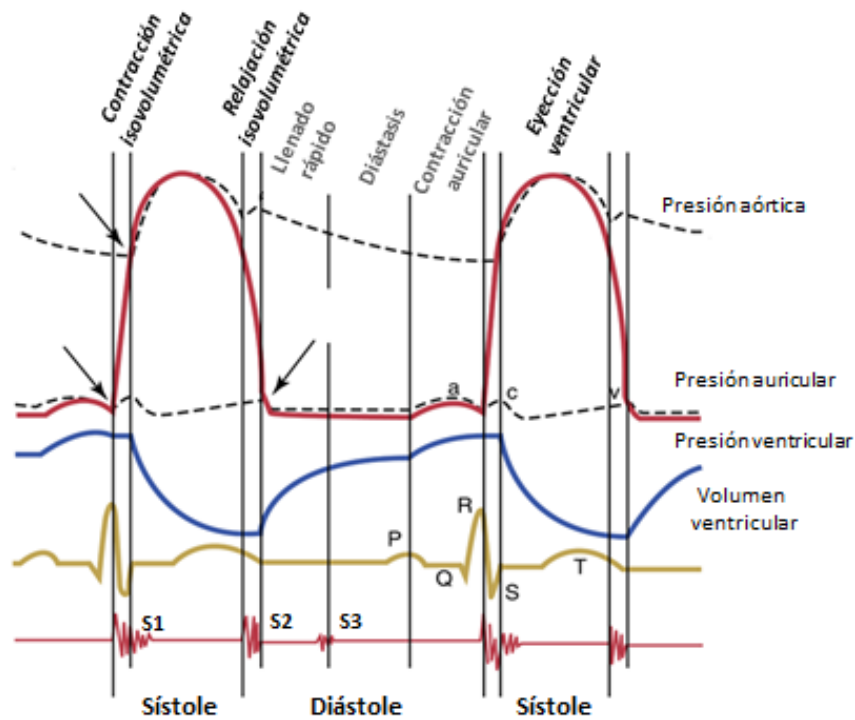


Figura 11. Modificada de Guyton y Hall 2021 (14ª edición).⁸⁷ Diagrama de Wiggers.

Otra manera interesante de esquematizar el ciclo cardíaco es obtener de manera simultánea, a través de un catéter de conductancia, el volumen y presión ventricular a lo largo del ciclo cardíaco (Figura 12). El catéter dispone de un micromanómetro de alta fidelidad en su extremo distal, así como de unos electrodos que permiten, según la teoría de la conductancia, medir los cambios en el volumen sanguíneo a través de los cambios en el campo eléctrico generado. Actualmente, esta técnica es el abordaje de referencia para caracterizar las propiedades intrínsecas de las cámaras ventriculares *in vivo*.⁸⁸

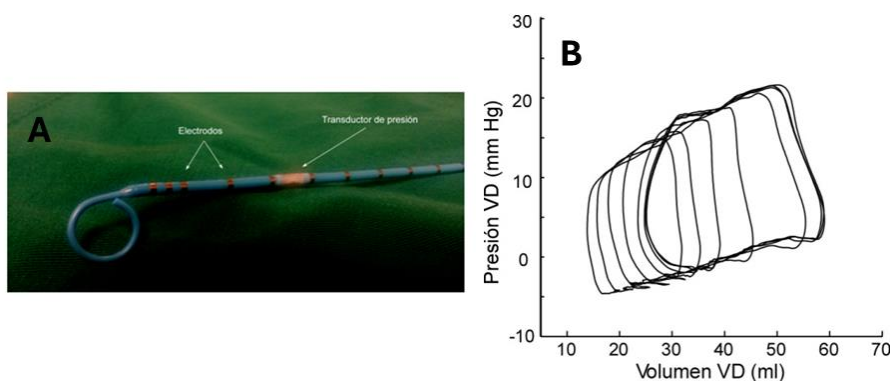


Figura 12. A) Catéter de conductancia. B) Curva presión-volumen ventricular derecha.

De esta forma se ha estudiado clásicamente la función diastólica y se ha observado que el comportamiento de la cámara ventricular está condicionado por dos procesos fundamentales que, aunque independientes, actúan en paralelo y están representados en la Figura 13.

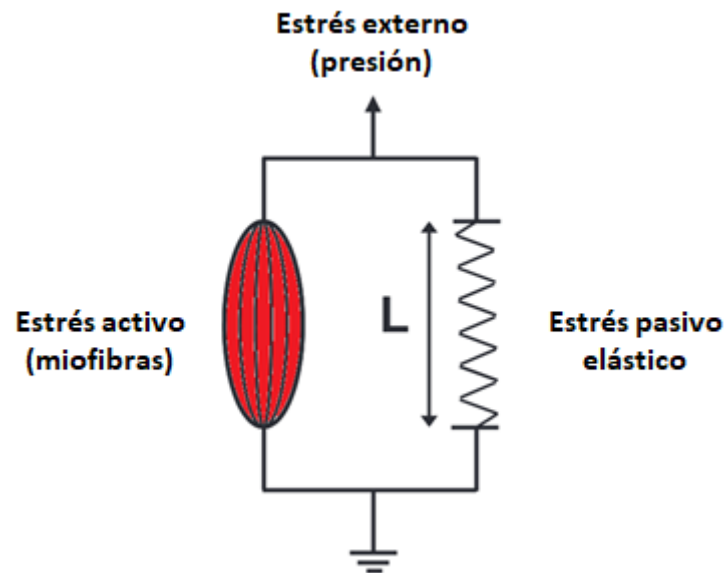


Figura 13. Modificada de Remme et al 2010.⁸⁹ El estrés parietal total depende de dos elementos en paralelo: el estrés activo de las fibras y el estrés pasivo elástico relacionado directamente con la longitud de las fibras (L).

- Relajación (fase activa): proceso que ocurre inmediatamente tras la sístole cardíaca en la que el miocardio pierde la capacidad para generar acoplamiento entre la actina y miosina. La liberación de estos puentes miofibrilares requiere un gasto energético celular. Para conseguir la vuelta al estado basal del miocito, el calcio regresa al retículo sarcoplásmico, separándose de la troponina C e impidiendo la interacción entre la actina y la miosina (consume ATP). Este proceso, en condiciones normales, ocurre con rapidez y actúa predominantemente en las fases iniciales de la diástole, relajación isovolumétrica y llenado rápido. Por ello, durante la fase de llenado rápido inicial la presión ventricular continúa cayendo a pesar de que el volumen de la cámara está aumentando.⁹⁰

Esta fase se evalúa mediante el ajuste exponencial de la curva presión-tiempo en el periodo de relajación isovolumétrica. De esta forma se obtiene la derivada de presión sobre tiempo (dp/t_{min}) y la constante de tiempo de relajación isovolumétrica denominada τ (Figura 14).

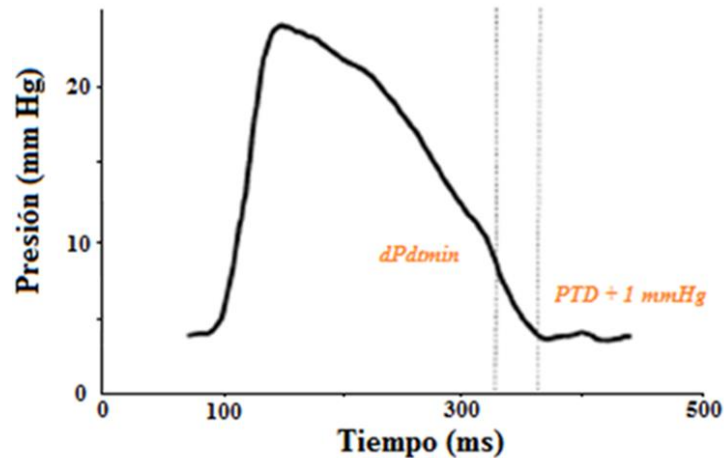


Figura 14. Constante de relajación del VD.

- Retroceso elástico y rigidez (propiedades pasivas): esta fase está mediada por las propiedades mecánicas elásticas del corazón, denominadas también propiedades pasivas, que actúan durante todo el ciclo cardiaco, bien en forma de compresión o de estiramiento. El comportamiento elástico depende de las propiedades de las proteínas sarcoméricas y de la matriz extracelular.⁹¹ En ausencia de fuerzas externas, la longitud de equilibrio de la sarcómera es de 1,9 μm . El estiramiento o la compresión de la sarcómera por encima o por debajo de dicha longitud condiciona una fuerza opuesta denominada fuerza pasiva, determinada fundamentalmente por el comportamiento elástico de la titina.⁹¹⁻⁹³ De esta forma, cuando ocurre la contracción, la sarcómera almacena parte de la energía en forma de energía potencial al comprimir la *titina* y, posteriormente, la libera en forma de energía cinética a modo de muelle, proporcionando una fuerza de retroceso que devuelve al miocardio a su longitud de reposo.^{92,93} La titina, al almacenar información sobre la longitud (precarga), es capaz de modular la contractilidad del siguiente ciclo cardiaco mediante el mecanismo de Frank-Starling (Figura 15).⁹¹

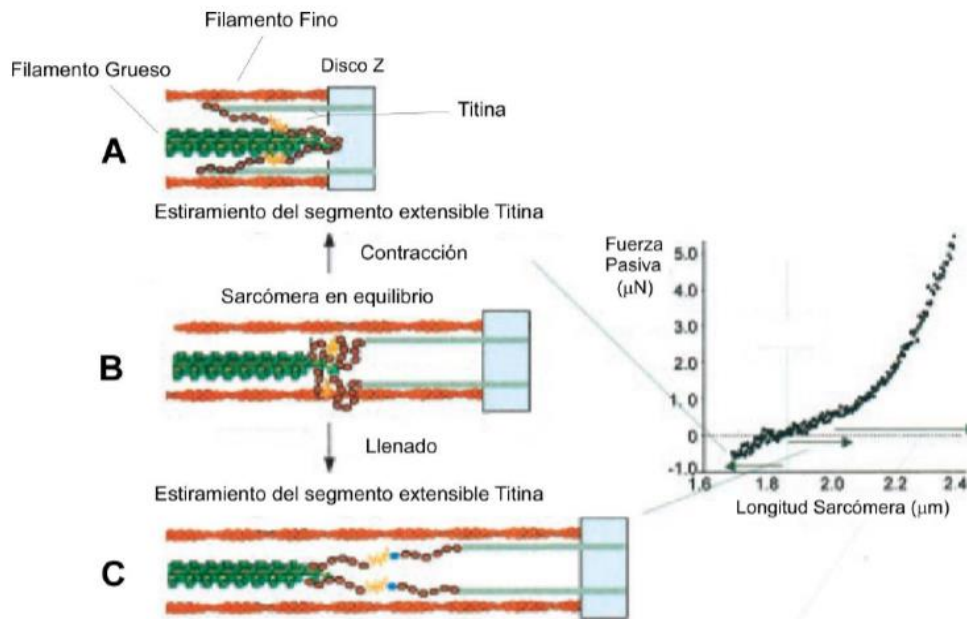


Figura 15. Modificada de Granzier y Labeit 2004.⁹³ Comportamiento elástico de la titina. Su porción extensible se encuentra plegada en condiciones de equilibrio (panel B). El acortamiento (panel A) y alargamiento (panel C) producen una modificación del estado de equilibrio (panel B). El acortamiento (panel A) y alargamiento (panel C) producen una modificación del estado de equilibrio, generando una fuerza opuesta a la deformación.

Aunque gran parte del retroceso elástico de la pared ventricular se debe al comportamiento explicado de la titina, otro de los componentes fundamentales en el retroceso es la *matriz extracelular*, formado fundamentalmente por *colágeno tipo I*.⁹⁴ El pericardio visceral se compone de una densa capa de colágeno y elastina tapizada externamente por células mesoteliales que configura como una lámina de una rigidez y tensión superior al tejido miocárdico, determinando así el estrés residual de la pared ventricular.

Actualmente la hipótesis de que las fuerzas de retroceso elástico ventricular produzcan una "aspiración ventricular" al inicio de la diástole que genere una presión negativa (subatmosférica)⁹⁵ y un gradiente de presión intraventricular entre el ápex y la base del ventrículo está bien respaldada.⁹⁶⁻⁹⁸ La existencia, por tanto, de presión negativa durante la diástole en el VD sólo es posible si existen fuerzas de retroceso elástico que succionen la sangre almacenada en la AD, facilitando así el retorno venoso sistémico. Se cree que el desplazamiento de la miosina hacia el espacio entre los dos fragmentos de anclaje de la titina reduce la presión intraventricular por debajo de la auricular y favorece el llenado en la fase precoz de la diástole.⁹⁹

El volumen que adquiere el ventrículo cuando la presión transmural es cero se denomina volumen de equilibrio. Siempre que el volumen ventricular se encuentra por debajo del de equilibrio, las fibras musculares serán capaces de almacenar energía potencial para después facilitar el llenado, generando fuerzas de retroceso elástico. En caso contrario, cuando el volumen supere al de equilibrio, se generarán fuerzas pasivas que se oponen al llenado (rigidez ventricular) (Figura 16).¹⁰⁰

La rigidez ventricular se define como el cambio de presión por cambio en la unidad de volumen (dP/dV) por encima del volumen de equilibrio. Esto es equivalente a la pendiente tangente trazada en cualquiera de los puntos telediastólicos de la curva de presión - volumen del VD, de tal forma que su valor varía en función del volumen de la cámara (Figura 16). Cuanto mayor sea la pendiente de la tangente, la rigidez operativa será mayor, es decir, “menos distensible”. De forma complementaria, el término complianza (dV/dP) hace referencia al cambio de volumen con respecto al cambio de presión, siendo la inversa de la rigidez. Un desplazamiento a la izquierda en la curva de presión - volumen, indica un ventrículo más rígido, mientras que un desplazamiento a la derecha indica un ventrículo más distensible.

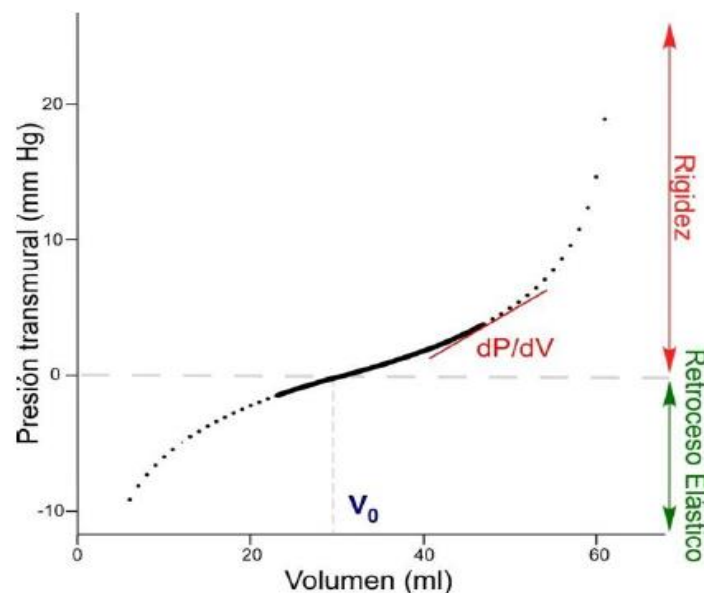


Figura 16. Esquema de la relación presión-volumen ventricular pasiva por encima (rigidez) y por debajo (retroceso elástico) del volumen de equilibrio (V_0). La línea de puntos refleja las propiedades mecánicas pasivas de la cámara ventricular, la línea continua muestra su parte operativa en un latido en condiciones basales. La pendiente de la tangente trazada (dP/dV) condiciona la magnitud del retroceso elástico o la rigidez.

Es importante recordar que la alteración de la relajación y la disminución de la distensibilidad son dos trastornos diferentes con implicaciones fisiopatológicas y pronósticos diferentes, aunque aparezcan combinados muchas veces en diferentes patologías.

1.6. Evaluación no invasiva de la función ventricular

A lo largo de este apartado, describiremos ampliamente cómo caracterizar mediante técnicas de imagen la función diastólica de ambos ventrículos. Sin embargo, para poder evaluar su impacto pronóstico, es imprescindible tener en cuenta los parámetros de función sistólica. La función del VD ha demostrado ser un factor pronóstico importante en múltiples patologías cardíacas, prediciendo el riesgo de muerte y rehospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto agudo de miocardio, permite la detección precoz de alteraciones en la función ventricular y desarrollo de arritmias ventriculares en pacientes con miocardiopatías, predice capacidad funcional y evolución posoperatoria en pacientes con TdF, etc.¹⁰¹ Por ello, primero describiremos brevemente cómo se realiza la valoración de la función sistólica ventricular tanto por ETT (2D y strain) como por RMc.

1.6.1. Evaluación de la función sistólica del VD

1.6.1.1. Ecocardiografía

Actualmente, las guías de práctica clínica que establecen los parámetros para la evaluación objetiva del VD son las publicadas por Rudski y colaboradores hace más de una década.¹⁰² Para realizar una valoración precisa del VD, es fundamental abordarlo desde diferentes ventanas acústicas, las cuales no siempre serán accesibles en pacientes adultos con TdFc. La posición retroesternal del VD, combinada con la dificultad para delinear con precisión su superficie endocárdica y las dificultades para aplicar modelos volumétricos hace que la evaluación por ETT sea limitada en muchos casos.

La geometría compleja del VD, especialmente en pacientes con TdFc y ventrículos severamente remodelados, dificulta la estimación precisa de sus dimensiones y función por ETT, lo que genera una elevada variabilidad intra e interobservador.¹⁰³ Se ha reportado que el grado de discrepancia entre las medidas por ETT, tanto 2D como 3D, y por RMc, se incrementa a medida que el VD adquiere volúmenes superiores.¹⁰⁴

Los parámetros recomendados para el análisis de la función sistólica del VD incluyen el desplazamiento sistólico del plano anular tricúspide (TAPSE >16 mm), el pico de velocidad sistólica (S') obtenido mediante Doppler tisular pulsado en el anillo tricúspide (>10 cm/s) y el acortamiento de área fraccional (>35%).^{102,104} Sin embargo, tanto el TAPSE como la S' del Doppler tisular tricúspide miden exclusivamente la contracción longitudinal del VD. Como ya se ha señalado anteriormente, el remodelado ventricular derecho en pacientes con TdFc incrementa la contribución de las fibras horizontales a la función global, por lo que estos parámetros no reflejan de manera adecuada la función sistólica del VD. Además, el movimiento del anillo tricúspide puede estar restringido por cicatrices quirúrgicas previas y remodelado regional. Por este motivo, tanto el TAPSE como la S' han mostrado una correlación débil o ausencia de esta con la fracción de eyección del VD medida por RMc.^{104,105}

El acortamiento de área fraccional intenta paliar alguna de estas limitaciones al cuantificar el cambio de área del VD entre la sístole y la diástole, integrando tanto el movimiento longitudinal como radial. No obstante, este parámetro no está exento de limitaciones, ya que el rastreo de la superficie endocárdica puede ser subóptimo en pacientes con ventana acústica deficiente, lo que incrementa la variabilidad entre observadores. Aunque esta medida presenta una correlación moderada con la fracción de eyección del VD por RMc, esta correlación es menor en pacientes con TdFc.^{104,105} Estas diferencias probablemente estén en relación con las suposiciones geométricas inherentes a una medida como es el cambio de área, especialmente en un ventrículo con una geometría tan particular como la del VD en pacientes con TdFc. La RMc, como se describirá más adelante, permite superar estas limitaciones consolidándose como el “gold standard” para la evaluación de la función y dimensiones ventriculares. Todos los índices mencionados, incluida la fracción de eyección del VD, presentan un grado

variable de dependencia de las condiciones de carga, lo cual debe ser considerado cuidadosamente al interpretar de los resultados.

El índice de TEI es un marcador que estima la función global ventricular (sistólica y diastólica). Se define por la ratio entre el tiempo de trabajo isovolumétrico (contracción y relajación) entre en tiempo de eyección. Puede obtenerse a través del Doppler pulsado o tisular como se muestra en la Figura 17. El valor superior de referencia en sujetos sanos para el VD es 0,40 por Doppler pulsado y 0,55 por Doppler tisular.¹⁰² La utilidad clínica de este parámetro en la TdFc no está clara.¹⁰⁴

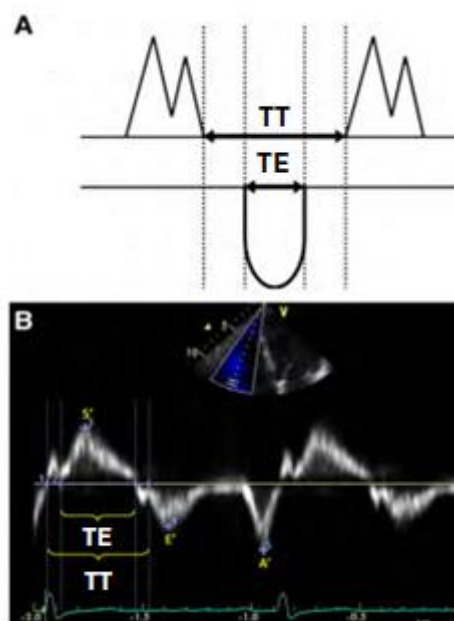


Figura 17. Modificada de Rudski et al 2010.¹⁰² TE: tiempo de eyección. TT: tiempo total (eyección + isovolumétrico).

1.6.1.2. Strain miocárdico

En las últimas dos décadas, hemos asistido al desarrollo y evolución exponencial de la ecografía 2D con rastreo de muestras (“speckle tracking”), técnica que permite la cuantificación de la mecánica cardíaca mediante el seguimiento de la señal del miocardio, delimitando una región de interés. En cada punto del miocardio (“speckle”) se puede medir la deformación miocárdica o strain como cambios entre dos puntos que reflejan lo que se acorta o engruesa un segmento determinado (Figura 40). La velocidad a la que se produce dicha deformación, también cuantificable, se denomina “strain

rate".^{106,107} Esta técnica ha demostrado ser muy útil en la evaluación precoz de diferentes patologías con afectación del VI, aportando valor pronóstico en la enfermedad coronaria, en la hipertrofia ventricular, en la toxicidad cardiaca que sufren los pacientes oncológicos, en los pacientes con amiloidosis, en pacientes con trasplante cardiaco, etc.¹⁰⁸

La evaluación de la función del VD en pacientes con CC mediante el análisis del strain ventricular puede suponer un verdadero reto dada la variabilidad en las condiciones de precarga y poscarga que presentan estos pacientes pues, a pesar de ser un parámetro menos dependiente que la fracción de eyección de las condiciones de carga, continúa viéndose afectada por estas.^{109,110}

En pacientes con TdFc, el análisis del strain del VD mediante speckle tracking ofrece una caracterización más precisa y sensible de la función ventricular,¹¹¹ y ha demostrado tener un impacto pronóstico en eventos cardiovasculares.^{112,113}

El "speckle tracking" permite cuantificar la deformación longitudinal miocárdica del VD que, como hemos comentado previamente, es responsable del 80% del volumen latido.¹¹⁴ La utilización de esta técnica en diferentes patologías con afectación de VD ha quedado reflejada ampliamente en la literatura científica.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Se han propuesto dos metodologías diferentes a la hora de evaluar la función del VD mediante "speckle tracking".^{101,119} Por un lado, existen autores que abogan por la exclusión del septo IV a la hora de analizar el strain del VD, incluyendo sólo la pared libre del mismo (Figura 18), con una región de interés de 3 segmentos, pues se ha visto en algunas series que es el que mejor correlaciona con el índice de trabajo global del VD.^{117,120} Otros autores, en cambio, recomiendan la inclusión del septo IV realizando un análisis completo con una región de interés formada por 6 segmentos (Figura 18) pues el rastreo parece ser más robusto y consideran de gran importancia la contribución septal a la mecánica miocárdica del VD, aunque se vea influenciada por el VI ya que la interdependencia ventricular es también responsable del 20-40% de la capacidad contráctil del VD y del 4-10% del VI.^{101,121} En cualquier caso, los estudios realizados comparando ambos métodos hasta la fecha presentan resultados discordantes.¹²²⁻¹²⁴ El strain global longitudinal del

VD se calcula mediante un software específico que promedia los valores obtenidos en cada uno de los segmentos delimitados por la región de interés. Para un correcto rastreo de los segmentos apicales, es fundamental obtener las imágenes de un plano apical 4 cámaras centrado en el VD, desplazando el transductor a una posición más lateral.

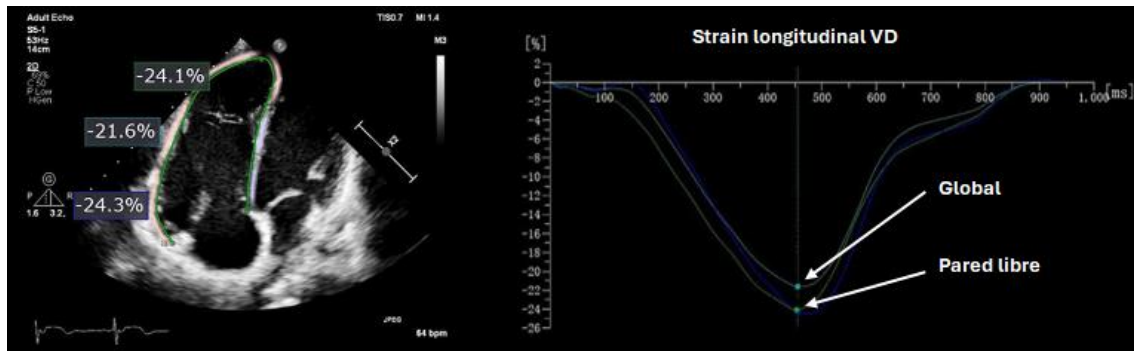


Figura 18. Modificada de Gao et al 2022.¹²⁰ Medición del strain longitudinal del ventrículo derecho. Se delimita una región de interés con los 6 segmentos (strain global) o 3 segmentos (pared libre).

Los valores absolutos del strain ventricular en pacientes con TdFc han demostrado ser sistemáticamente inferiores a los de los sujetos sanos en diferentes estudios.^{111,125-129}

Por otro lado, el strain longitudinal del VD predice la mejoría en la capacidad funcional tras la intervención sobre la válvula pulmonar.^{126,130} Se han descrito también valores bajos de strain longitudinal global del VI en TdFc lo que implica una afectación subclínica de la función sistólica a pesar de tener fracción de eyección del VI (FEVI) normal.¹²⁵ Este hallazgo es de interés pues se sabe que la afectación del VI tiene un impacto pronóstico importante en pacientes con TdFc^{53,125} y en torno a un 21% tienen FEVI deprimida.⁴⁵

Además, se ha descrito en varias series una correlación significativa entre el strain sistólico global de ambos ventrículos, lo que se ha puesto en relación con la interdependencia ventricular mencionada previamente.^{125,127} Esta asociación se mantendría antes y después de reintervenir sobre la válvula pulmonar.¹²⁶

1.6.1.3. Resonancia magnética cardiaca

Actualmente la evaluación por RMc en el seguimiento de los pacientes con TdFc es el “gold standard” según las prácticas de guía clínica vigentes de 2020.⁵¹ La RMc es una técnica no invasiva que, mediante la administración de pulsos de radiofrecuencia en presencia de un campo magnético, permite obtener imágenes de alta calidad de ciertas estructuras que, por ecografía, no suelen poder visualizarse adecuadamente debido a una ventana acústica subóptima.¹³¹ La RMc es capaz de cuantificar de manera fiable los volúmenes ventriculares y, especialmente, permite el análisis de la geometría compleja del VD gracias a su elevada resolución espaciotemporal. Asimismo, permite evaluar y cuantificar la progresión de la regurgitación pulmonar y cortocircuitos residuales, determinando el momento óptimo para reintervenir a los pacientes (Figura 19). La intervención precoz según los criterios de las guías de práctica clínica aumenta las posibilidades de remodelado inverso y ha demostrado en la cohorte más grande de pacientes hasta la fecha, reducir el riesgo de muerte y taquicardia ventricular sostenida.⁴⁹ Además, podemos analizar la fibrosis intersticial mediante el estudio de los mapas potenciados en T1 y la cuantificación de la fracción de volumen extracelular. También podemos analizar la fibrosis focal mediante secuencias de realce tardío con gadolinio. La principal limitación de esta técnica es su elevado coste y la menor disponibilidad en muchos centros respecto a la ecografía. Además, está contraindicada en presencia de material ferromagnético en el organismo y algunos pacientes no toleran la exploración por claustrofobia.¹³²

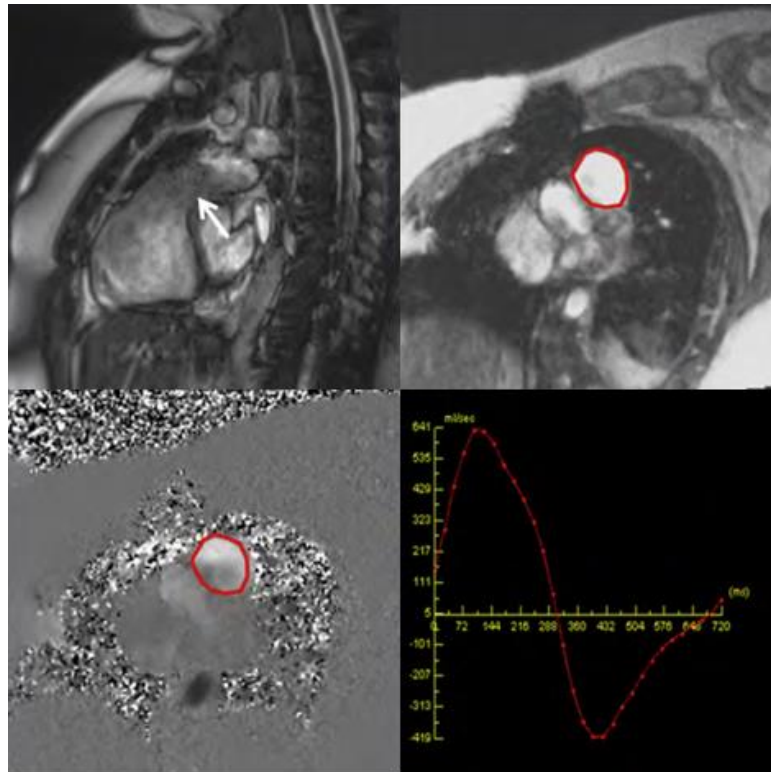


Figura 19. Modificada de Zoghbi et al 2017.¹³³ Ejemplo de cuantificación de la insuficiencia pulmonar severa mediante contraste de fase.

Teniendo en cuenta la limitación anteriormente expuesta, se han realizado diversos estudios observacionales en los que se ha comparado el strain longitudinal del VD medido por ecografía 2D (“speckle tracking”) frente a la FEVD de la RMc, mostrando una correlación significativa importante.^{134,135} En la última década, se han ido implementando técnicas de procesamiento de imagen para la cuantificación del strain miocárdico por RMc como es el “feature tracking” (Figura 20). La principal ventaja teórica sobre el método 2D es una caracterización geométrica superior lo que permite reducir la variabilidad interobservador y aumentar la tasa de éxito a la hora de analizar tanto el strain longitudinal como el radial y circunferencial. La mejor caracterización de los diferentes tipos de strain es importante ya que se han reportado alteraciones geométricas en la contracción del VD en la TdFc.¹³⁶ Además, esta tecnología permite la cuantificación de la deformación miocárdica de ambos ventrículos y la asincronía IV.^{137,138}

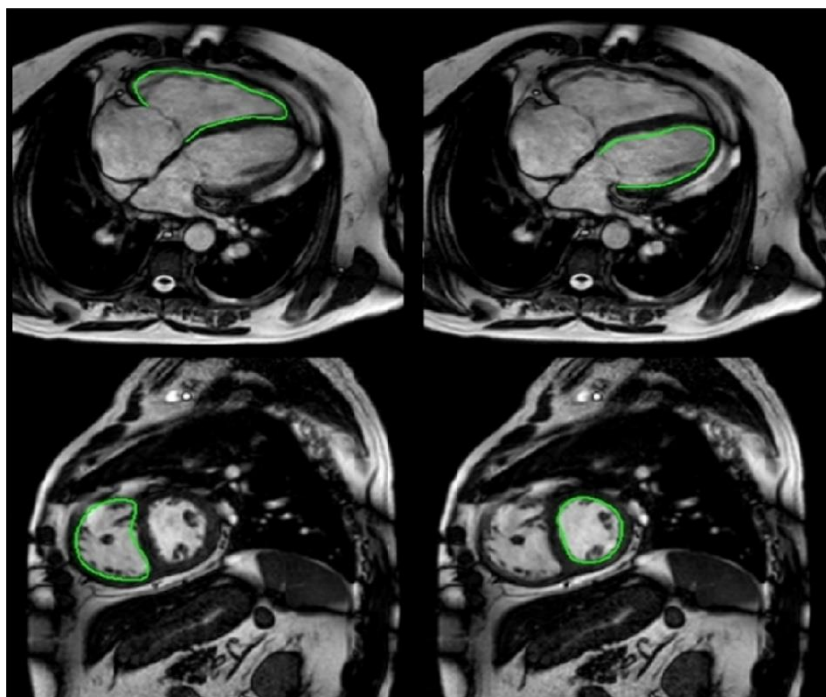


Figura 20. Tomada de Kempny et al 2012.¹³⁶ Medición del strain ventricular mediante feature tracking en resonancia magnética cardiaca.

1.6.2. Evaluación no invasiva de la función diastólica

Aunque la evaluación precisa de la función diastólica ventricular requiere la utilización de catéteres de conductancia, el abordaje invasivo inherente limita su uso en la práctica clínica habitual y lo restringe fundamentalmente a la esfera de la investigación. Por ello, a través de pruebas no invasivas, se intenta evaluar la función diastólica mediante una aproximación con parámetros globales en los que participan varios fenómenos simultáneamente que son imposibles de desacoplar. La asociación individual de cada parámetro con las presiones de llenado intraventricular y las propiedades diastólicas intrínsecas es débil, tal y como ha demostrado nuestro grupo en estudios previos, por lo que deben usarse en combinación e integrar el contexto clínico del paciente.¹³⁹ La evaluación multimodal, por tanto, será clave para mejorar la capacidad diagnóstica de las pruebas de imagen.^{102,140}

La evaluación mediante ecocardiografía 2D y Doppler permite la evaluación de una gran parte de las anomalías anatómicas y hemodinámicas presentes en los pacientes

con TdFc. Esta técnica se encuentra ampliamente disponible en todos los laboratorios, tiene un bajo coste y no supone ningún daño al paciente.

Gracias al efecto Doppler, mediante la emisión de pulsos intermitentes o continuos de ultrasonidos, la ETT cobra especial relevancia en la estimación de los parámetros hemodinámicos de forma no invasiva, en especial la presión en las cámaras cardíacas (aurículas y ventrículos) así como la presencia de gradientes obstructivos residuales (tracto de salida, conducto valvulado, ramas pulmonares), cortocircuitos (comunicación IV residual, comunicación interauricular/foramen oval permeable) e IP (principal determinante de comorbilidad en el seguimiento de estos pacientes por dilatación ventricular progresiva y desarrollo de insuficiencia cardíaca).

A la hora de realizar una valoración no invasiva de la función diastólica por ETT, debemos tener en cuenta que la mayoría de los parámetros empleados hacen referencia al estudio de estas propiedades en el lado izquierdo del corazón, siendo la evidencia mucho más débil en el lado derecho con extrapolación de los datos en muchos de los casos.¹⁰²

1.6.2.1. Ventrículo izquierdo

La evaluación de la función diastólica en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI preservada se recoge en el consenso europeo de expertos publicado recientemente.¹⁴¹ Se aboga por una evaluación multimodal, integrando la información clínica a la aportada por la ETT, así como multiparamétrica por imagen para conseguir mejorar la exactitud diagnóstica, y clasificar adecuadamente a estos pacientes, puesto que la asociación de cada parámetro con las presiones de llenado es débil. A continuación, se resumen los diferentes parámetros a evaluar para establecer los diferentes grados de DD.

- a. Patrón de llenado transmitral (TM): para una correcta evaluación, colocaremos el volumen de muestra en la zona ventricular del cierre de ambos velos mitrales,

ajustando el filtro de pared (100-200 MHz) y la ganancia, obteniendo las siguientes ondas (Figura 21):

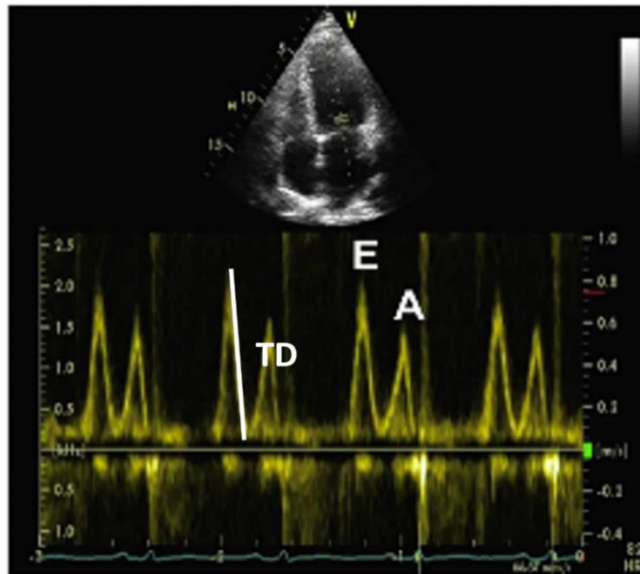


Figura 21. Modificada de Nagueh et al 2016.¹⁴⁰ Doppler mitral.

- Onda E: refleja el llenado ventricular en la primera fase de la diástole (llenado rápido) y su valor refleja la presión auricular izquierda y la relajación y el retroceso elástico ventricular.
- Tiempo de desaceleración: es el tiempo transcurrido desde que se alcanza el pico de la onda E hasta que cesa el flujo de llenado rápido. Refleja la presión, relajación y rigidez ventricular. No debe medirse si existe fusión de ondas.
- Onda A: se trata de la onda generada en la fase final de la diástole por la “patada” auricular. Depende, por tanto, de la contractilidad auricular y de la rigidez ventricular. La contribución auricular estará ausente en la fibrilación o flutter auricular, así como en la disociación AV (bloqueo AV o taquicardia ventricular).

El patrón de llenado caracterizado por la relación E/A y el tiempo de desaceleración puede establecer diferentes grados de DD como se recoge en la Figura 22.

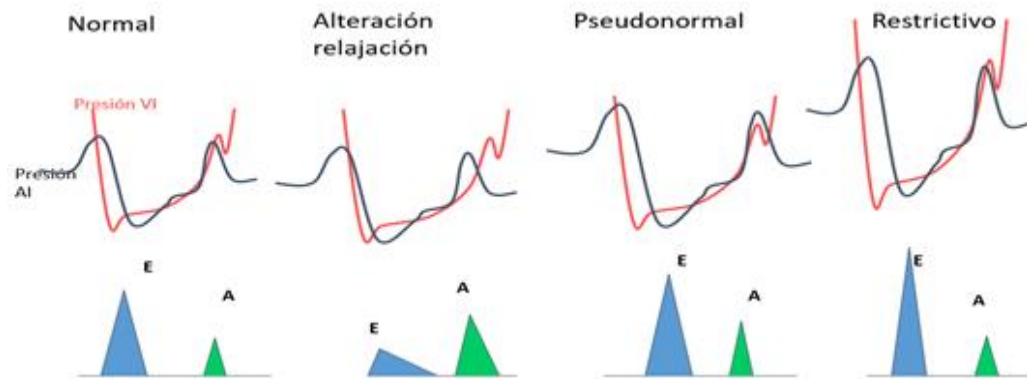


Figura 22. Esquema correlación del llenado mitral evaluado por Doppler (abajo) con las presiones de las cámaras cardiacas (AI: aurícula izquierda, VI: ventrículo izquierdo).

- b. Doppler tisular del anillo mitral: mediante la interrogación del anillo mitral es posible obtener dos ondas diastólicas que se alejan del ápex (onda e' y a') y una sistólica (s') que se acerca al ápex durante la contracción ventricular. Idealmente, deberemos realizar una evaluación septal y lateral, promediando los valores obtenidos (Figura 23). Este parámetro no es aplicable si la válvula mitral está enferma (especialmente calcificada), en presencia de anillo o prótesis mitral, enfermedad del pericardio o afectación isquémica de los segmentos implicados.

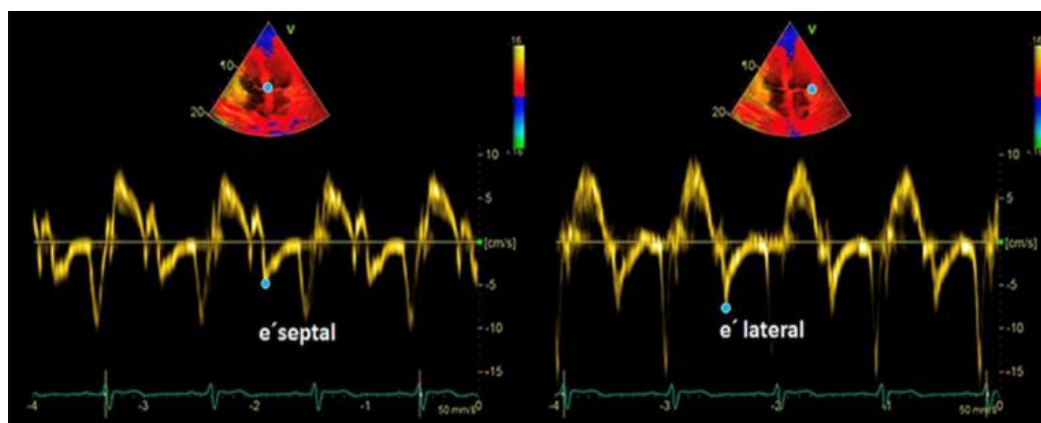


Figura 23. Modificada de Nagueh et al 2016.¹⁴⁰ Doppler tisular mitral.

- Onda e': se trata de una onda protodiastólica del anillo que, en condiciones patológicas, cuando la relajación está alterada, es relativamente independiente de la precarga lo que permite considerarla como un estimador fiable de la constante de relajación ventricular, Tau.¹⁴² Al ser menos dependiente de la precarga, la velocidad e' no aumenta en el patrón de llenado

pseudonormal y permite diferenciarlo. En el llenado restrictivo la velocidad de la onda e' es muy baja.

- Relación E/e' : permite evaluar de forma no invasiva las presiones de llenado ventriculares al corregir la velocidad de la onda E , determinada por la relajación ventricular y la precarga, por un subrogado teórico de la “relajación ventricular”, la onda e' . Sin embargo, este parámetro ha sido cuestionado por su falta de correlación en diferentes escenarios (miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia mitral significativa, DD avanzada, FEVI preservada, etc.).¹⁴³
- c. Tamaño de la aurícula izquierda: realizaremos esta medida al final de la sístole ventricular en un plano apical (2 y 4 cámaras). El punto de corte es un volumen auricular de 34 ml/m². La dilatación auricular refleja los efectos de presiones de llenado ventriculares crónicamente elevadas. Sin embargo, hay que recordar que la fibrilación auricular, el corazón del deportista, bradicardia, etc. pueden producir también dilatación auricular.
- d. Regurgitación tricúspide: en ausencia de enfermedad pulmonar, el incremento de la velocidad de regurgitación tricúspide implica un aumento de la presión pulmonar secundaria a elevación de presiones en las cámaras izquierdas. No es aplicable si existe una insuficiencia valvular severa. Punto de corte: 2,8 m/s.
- e. Strain rate diastólico: la velocidad de deformación del anillo mitral durante la diástole se ha propuesto que este marcador reflejaría de forma más precisa la relajación miocárdica frente a las medidas clásicas del Doppler tisular.^{144,145} Esta técnica no depende del ángulo de incidencia del haz de ultrasonidos y se ve menos afectada por las condiciones de carga. Para ello, se han utilizado tanto el strain longitudinal global del VI durante la fase de relajación isovolumétrica (SR_{iv}) como el strain rate durante el llenado rápido (SR_e), y se ha descrito una correlación significativa con la constante de relajación ventricular (τ) obtenida mediante la medición invasiva de la presión ventricular izquierda.¹⁴⁴ De hecho, se evidenció una reducción en el strain rate precoz en VI de pacientes adultos

con TdFc con parámetros de Doppler en rango lo que parece sugerir mayor sensibilidad de este parámetro a la hora de detectar una alteración en el llenado ventricular (Figura 24). Se ha reportado también una asociación significativa entre el SR_e del VD y del VI.¹²⁸

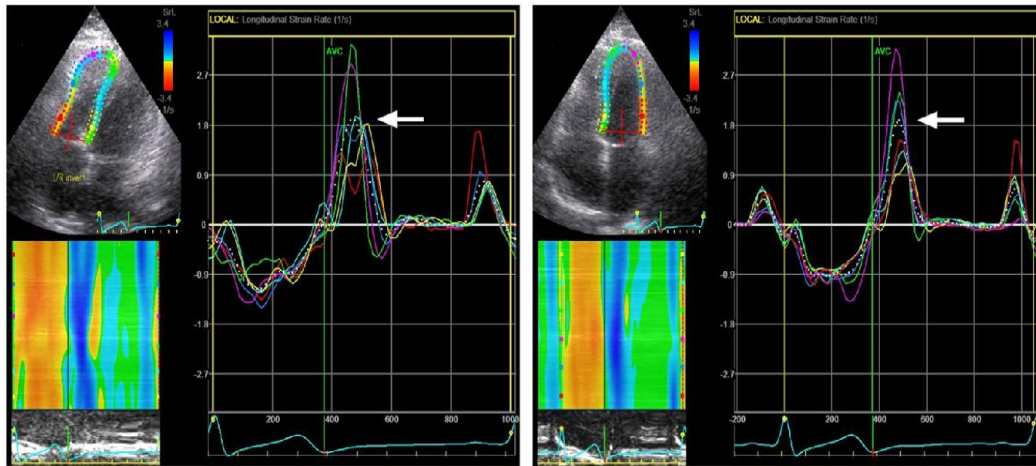


Figura 24. Modificada de Miyake et al 2021.¹²⁸ Análisis del strain rate del ventrículo derecho (imagen de la izquierda) y del ventrículo izquierdo (imagen de la derecha). La flecha designa el strain rate correspondiente al llenado precoz.

Adicionalmente, estos parámetros se han utilizado junto con la velocidad de llenado mitral estimada por Doppler (onda E) para estimar las presiones de llenado ventricular, objetivando una correlación superior de este nuevo ratio (E/SR_{iv} , E/SR_e) frente al clásico E/E' descrito previamente, tanto en pacientes con FEVI preservada^{144,145} como con FEVI reducida (Figura 25).¹⁴⁶ El parámetro más robusto a la hora de estimar la presión de llenado ventricular izquierdo parece ser el ratio entre la onda E mitral medida por Doppler y el strain rate correspondiente al llenado diastólico rápido ($E/SR_e > 93$).¹⁴⁶

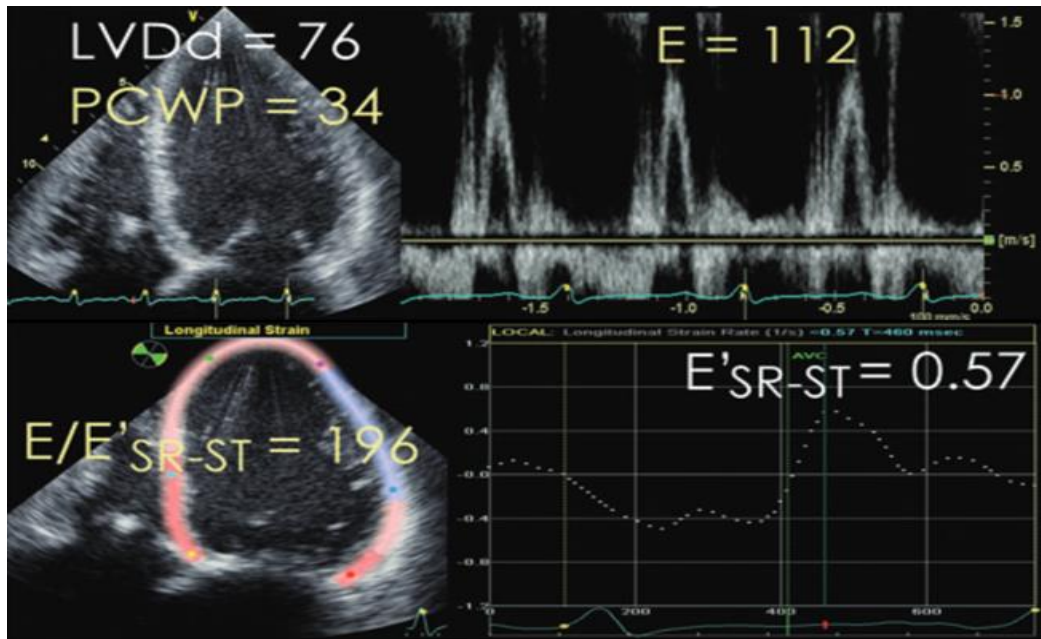


Figura 25. Modificada de Kimura et al 2012.¹⁴⁶ En la parte de arriba se aprecia la medición de la onda E mitral mediante Doppler. En la de abajo, se obtiene el strain rate diastólico precoz mediante speckle tracking.

- f. Strain auricular: la evolución de la técnica llevó a la aplicación de la deformación miocárdica a la aurícula izquierda (Figura 26).¹⁴⁷ El strain longitudinal auricular puede calcularse durante los diferentes periodos diastólicos: *fase de reservorio* (desde la apertura hasta el cierre de la válvula mitral), *fase de conducto* (desde la apertura de la válvula mitral hasta el inicio de la contracción auricular) y *fase de bomba* (desde el inicio de la contracción auricular hasta cierre de la válvula mitral). La mayor relevancia clínica por su correlación con las presiones de llenado la tiene el strain longitudinal auricular de la primera fase (“reservoir strain”), medido en un plano apical (4 ± 2 cámaras) y promediando el pico positivo desde todos los segmentos auriculares.¹²¹

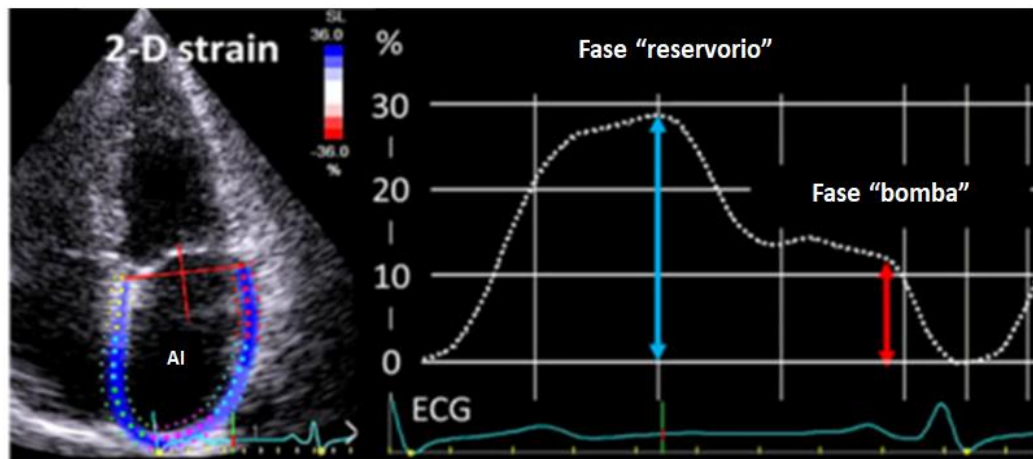


Figura 26. Modificada de Inoue et al 2021.¹⁴⁸ Medición del strain auricular durante la fase de reservorio (flecha azul) y de bomba (flecha roja).

El punto de corte por debajo del cual se identifican pacientes con presiones de llenado elevadas (presión de enclavamiento pulmonar >12 mm Hg) es 18%. Para que la correlación sea adecuada y permita añadir exactitud a la hora de clasificar a los pacientes, se requiere la presencia de ritmo sinusal y un strain longitudinal global inferior al 18%.¹⁴⁸

En torno a un 10% de la población sana tiene un volumen auricular superior a 34 ml/m²,¹⁴¹ y se ha demostrado que el strain auricular tiene una correlación superior al volumen auricular con la presión de llenado.¹⁴⁸ Por ello, actualmente, se recomienda añadir la valoración mediante strain auricular para mejorar la capacidad de discriminar qué pacientes tienen presiones de llenado elevadas y, por tanto, DD (Figura 27).¹⁴¹

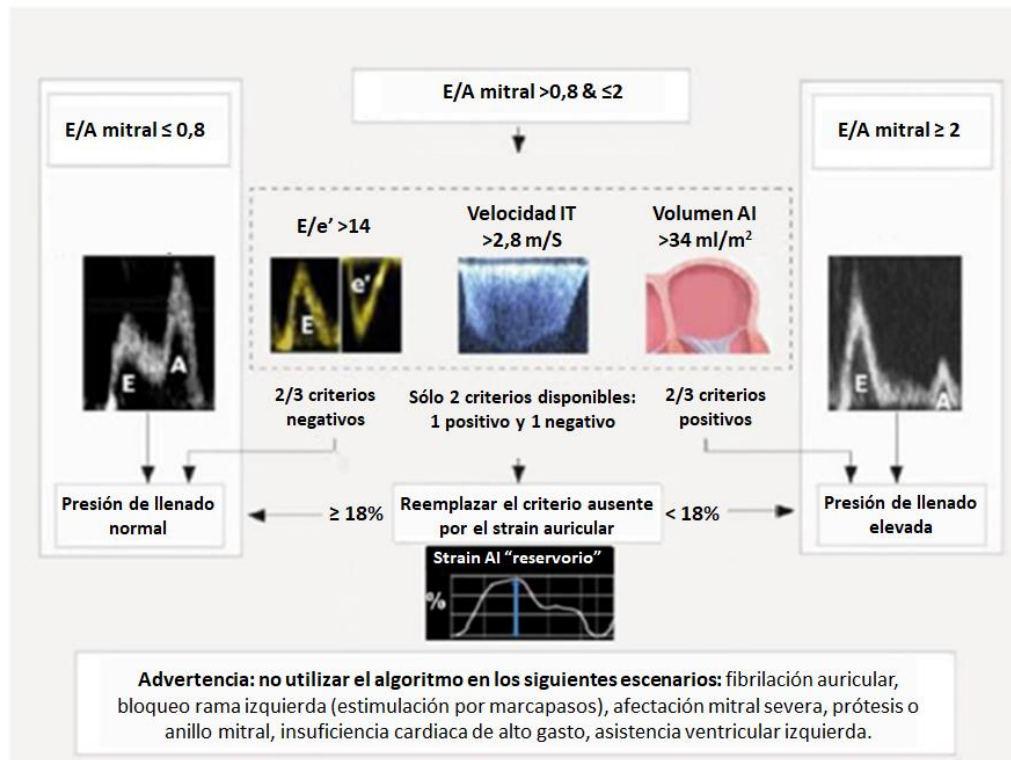


Figura 27. Modificada de Smiseth et al 2021.¹⁴¹ Estimación de las presiones de llenado del VI.

1.6.2.2. Ventrículo derecho

Análogamente a la evaluación de la función diastólica en el VI, podemos cuantificar la del VD, aunque la experiencia y validación de puntos de corte en este campo, como hemos comentado, es mucho menor. Evaluaremos en un plano apical 4 cámaras el llenado transtricúspide (TT) mediante Doppler pulsado (onda E y A) y el Doppler tisular lateral del anillo tricúspide (onda e' y a'), bien durante todo el ciclo respiratorio o al final de la espiración.^{102,149} La estimación de la presión venosa central (presión en AD) se realizará a través del tamaño y variación inspiratoria de la vena cava inferior en un plano subcostal.¹⁵⁰

En general, utilizaremos también una evaluación multiparamétrica¹⁰² para determinar el grado de afectación de la función diastólica del VD (Figura 28), combinando los parámetros que se muestran en el esquema mostrado a continuación:

- Relajación alterada: E/A ratio <0,8.

- Llenado pseudonormal: E/A 0,8-2,1 y E/e' >6 o flujo diastólico predominante en venas suprahepáticas.
- Llenado restrictivo: $E/A >2,1$ y tiempo de desaceleración onda E <120 ms.
- Dilatación de la VCI ($>2,1$ cm) y colapso inspiratorio $<50\%$.

Por otro lado, existe evidencia que respalda el uso del Doppler tisular del anillo tricúspide para la estimación de la presión auricular derecha lo que podría ayudar a la estratificación de pacientes con DD.¹⁵¹⁻¹⁵³ Sin embargo, este parámetro que en pacientes no intervenidos muestra una elevada correlación con la presión auricular derecha, tiene una capacidad muy inferior de discriminar en pacientes con cirugía cardíaca previa.¹⁵⁴

Recientemente se ha publicado un nuevo índice de valoración de la función diastólica del VD en pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar, validado mediante estudio invasivo simultáneo. La ratio del pico de velocidad sistólica del Doppler tisular del anillo tricúspide y el área de la AD indexada presenta una elevada capacidad discriminativa tanto de la elastancia ventricular diastólica como de la presión telediastólica del VD. El punto de corte óptimo de la ratio fue $0,81 \text{ m}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$.¹⁵⁵

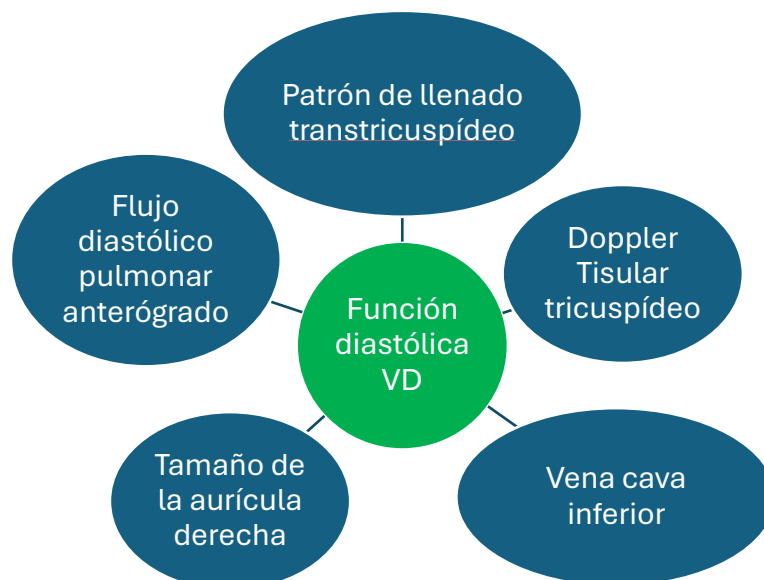


Figura 28. Evaluación de la función diastólica del ventrículo derecho (VD) por ecocardiograma.

1.6.2.3. Pacientes con TdFc

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Ecocardiografía¹⁰⁴ recogen la evidencia científica disponible y recomiendan un protocolo estándar a la hora de realizar una evaluación mediante ecografía de los pacientes adultos con TdFc. A la hora de evaluar la función diastólica, destacan que la utilización de los parámetros clásicos del Doppler obtenidos del flujo sanguíneo a través de la válvula tricúspide (ratio E/A y tiempo de desaceleración) son poco fiables y no se han validado. Existe una elevada prevalencia de DD categorizada según los parámetros de Rudski et al.¹⁰² en pacientes adultos con TdFc.¹⁵⁶ Además, se ha visto una ausencia de correlación de estos parámetros con las presiones telediastólica ventricular y auricular derechas en pacientes pediátricos con TdFc.^{157,158} Se recomienda, por tanto, una valoración multiparamétrica añadiendo el tamaño auricular derecho (dilatación AD >18 cm²) y el análisis del flujo diastólico en el tronco pulmonar, así como el estudio de la vena cava inferior y su variación respiratoria (dilatación y colapso inspiratorio). No obstante, reflejan la incertidumbre a la hora de establecer implicaciones clínicas derivadas de los datos obtenidos de la función diastólica.

Clásicamente, se ha descrito en los pacientes con TdFc la presencia de un “patrón restrictivo” del VD cuando se detectaba la presencia de flujo diastólico anterógrado en la arteria pulmonar (FDAP) (Figura 29).¹⁵⁹ Se ha hipotetizado que este fenómeno ocurriría ante un VD tan rígido que no permitiría un llenado adicional al final de la diástole, actuando como un “conducto pasivo” de la sangre desde la AD hasta la arteria pulmonar.¹⁶⁰ Para poder afirmar que existe “patrón” restrictiva deberemos identificar, mediante Doppler pulsado con el volumen de muestra a nivel de los velos de la válvula pulmonar, la presencia de flujo anterógrado (onda A) en telediástole a lo largo de todo el ciclo respiratorio (inspiración y espiración) siendo reproducible en varios latidos consecutivos.^{161,162}

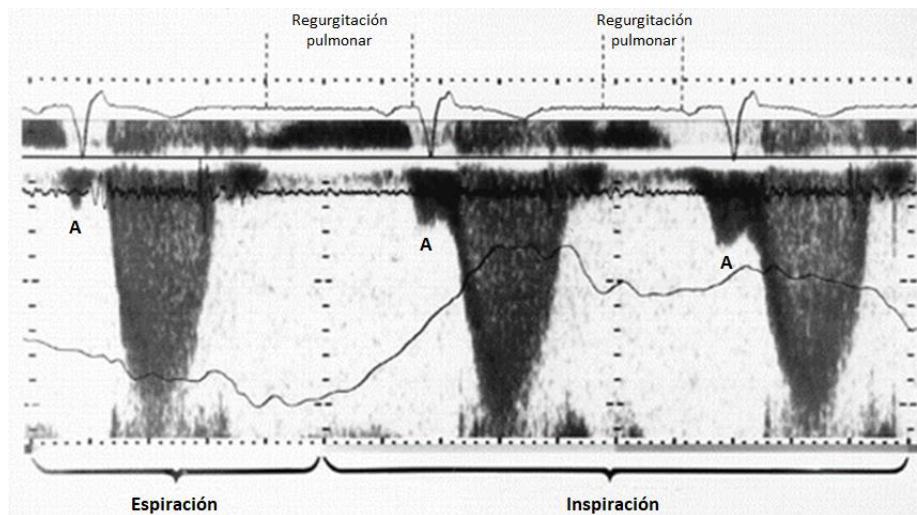


Figura 29. Tomada de Gatzoulis et al 1995.¹⁶⁰ Presencia de flujo anterógrado en la arteria pulmonar (A) a lo largo de todo el ciclo respiratorio y siendo reproducible en varios latidos cardiacos.

Se ha descrito la existencia de dos patrones restrictivos temporales diferentes. Un primer patrón transitorio, presente hasta en el 47% de los pacientes, que se resolvía a las 2 semanas de la cirugía de reparación, y otro patrón que se mantenía en el seguimiento a 2 años.¹⁵⁹ Cuando se analizó mediante regresión múltiple, la presencia del patrón precoz fue el único predictor independiente del tardío, lo que sugiere que la alteración anatómica causada por el uso de un parche transanular podría ser la responsable del fenómeno observado.¹⁶² El patrón de llenado restrictivo precoz se ha relacionado con la edad de reparación, aumento de la presión venosa central, velocidades onda E tricúspide menores, bajo gasto cardiaco y estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Algunos autores han publicado una asociación significativa entre la presencia de “patrón restrictivo” y una capacidad funcional superior en la prueba de esfuerzo,^{160,162} otros grupos en cambio no han encontrado diferencias significativas en el consumo de oxígeno,^{163,166,167} probablemente la disparidad de los resultados observados se deba a las diferencias en las características basales de las poblaciones estudiadas en cada trabajo, especialmente en la edad de los pacientes. Por otro lado, se ha sugerido que las diferencias observadas en la asociación entre la presencia de un “patrón restrictivo” y una mejor o peor capacidad funcional podrían estar en relación con el tamaño ventricular derecho. El grupo de Lee y colaboradores, establecieron un punto de corte arbitrario del volumen telediastólico del VD por RMc de 170 ml/m² para clasificar estos ventrículos en “grandes” o “pequeños”. De esta forma, aquellos pacientes con “patrón restrictivo” y VD “pequeño” tendrían un VO₂ pico

superior a pacientes sin “patrón restrictivo”. Sin embargo, esta mejoría en la capacidad de esfuerzo desaparecería en pacientes con ese “patrón restrictivo” y VD “grande”.¹⁶⁸ Esta hipótesis parece confirmarse en un metaanálisis reciente de la experiencia acumulada en los últimos 25 años, según el cual existen dos fenotipos identificables de pacientes con TdFc en los que se observa la presencia de FDAP. El primero corresponde a pacientes sometidos a cirugía de reparación que presentan un VD “pequeño” y llenado restrictivo que parece proteger de la IP, al limitar el tiempo de regurgitación pulmonar y promover el gasto anterógrado, relacionándose de esta manera con una mejoría en la capacidad funcional. Este patrón normalmente desaparece en los primeros meses tras la cirugía, aunque puede persistir en algunos casos. El segundo fenotipo aparece tardíamente en VD muy remodelados por la sobrecarga de volumen crónica secundaria a una IP severa, donde el llenado se va comprometiendo progresivamente hasta que el desarrollo de fibrosis transforma ese ventrículo, inicialmente distensible, en uno restrictivo. Este patrón se relaciona con un deterioro de clase funcional e intolerancia al ejercicio. La persistencia de este signo tras la reparación de la válvula pulmonar parece implicar un pronóstico más adverso en el seguimiento.¹⁶⁹ Se ha analizado también, no sólo la presencia de flujo diastólico anterógrado pulmonar, sino la velocidad de la onda anterógrada y la integral velocidad-tiempo, correlacionándose ambas de manera significativa con la presión telediastólica del VD y del VI, lo que sugiere una afectación sobre la función diastólica de ambos ventrículos.¹⁷⁰

1.7. Interdependencia ventricular

Se ha observado, en modelos experimentales, que el VI es responsable aproximadamente del 20-40% del volumen latido del VD. Esto se debe fundamentalmente a la contribución de la contracción septal, aunque existen otros mecanismos implicados como el efecto del pericardio.^{171,172} En el VI, la contracción de las fibras oblicuas hace que éste sufra una torsión sobre sí mismo y posteriormente retroceda en sentido inverso. La ausencia de estas fibras en el VD sugiere que este fenómeno de torsión-detorsión contribuya a la función del VD a través del septo. En

condiciones de sobrecarga de presión del VD, la deformación septal altera el grado de torsión-detorsión del VI (Figura 30).¹⁷³

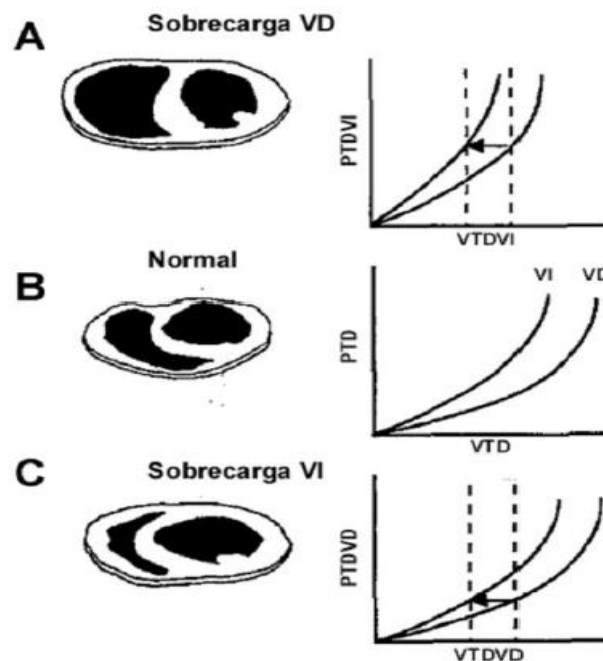


Figura 30. Modificada de Weber 1981.¹⁷⁴ Fenómeno de interdependencia ventricular. La sobrecarga de aguda ventricular condiciona un desplazamiento hacia la izquierda de la relación presión-volumen telediastólica del otro ventrículo.

En pacientes con TdF existen múltiples mecanismos de interdependencia ventricular que tienen impacto sobre la función de cámara de ambos ventrículos. La interdependencia ventricular en serie hace referencia al fenómeno por el cual el gasto cardíaco derecho determina el llenado ventricular izquierdo.¹⁷⁵ Este es el principal mecanismo antes de la cirugía correctora, de tal manera que el grado de hipoaflujo del VI previo a la liberación de la obstrucción infundibular determina el grado de remodelado del VI en estos pacientes.⁴² En pacientes adultos con TdF y gran sobrecarga derecha, el desplazamiento del septo IV, independientemente del efecto constrictivo del pericardio, condiciona un aumento de la rigidez del VI.¹⁷² Estudios recientes de la geometría septal mediante RM en pacientes con TdF ponen de manifiesto cómo el remodelado ventricular crónico afecta la conformación del septo IV a lo largo de toda la diástole.¹⁷⁶ Sin embargo, no existen datos acerca del impacto de los cambios geométricos septales en el gradiente de llenado del VD.

1.8. Flujo intraventricular

En los pacientes con TdFc las alteraciones en la dinámica del flujo intraventricular pueden ser también responsables de importantes cambios operativos en la función diastólica de ambos ventrículos. Al igual que se ha descrito en el VI, las diferentes configuraciones del flujo durante la diástole pueden favorecer el llenado del VD sin coste operativo alguno para la cámara.¹⁷⁷ Recientemente se han relacionado alteraciones del flujo en el interior del VD con el grado de remodelado ventricular en pacientes con TdFc.¹⁷⁸ Sin embargo, no existen datos cuantitativos del impacto que las diferentes estructuras del flujo pueden tener en la función del VD. Paradójicamente, alteraciones en la dinámica del flujo intraventricular se han relacionado con el grado de IP, de manera que una mayor dilatación del VD puede condicionar, al igual que en el VI, procesos adaptativos regionales del flujo que compensen en cierta medida el efecto perjudicial de la IP sobre el gradiente de llenado.¹⁷⁹

En los últimos años nuestro grupo ha desarrollado una serie de herramientas innovadoras de procesamiento de imagen y señal especialmente diseñadas para la caracterización de los fenómenos biomecánicos descritos anteriormente. Estas herramientas se basan en la aplicación de la dinámica de fluidos para el estudio del flujo sanguíneo.

En el sistema circulatorio, la velocidad de la sangre en cada punto del espacio se modifica en función del tiempo siguiendo un patrón de flujo pulsátil. El flujo inestacionario tridimensional en una cámara cardíaca está gobernado por la ecuación de Navier-Stokes para fluidos incompresibles.¹⁸⁰ En la diástole ventricular, en ausencia de una obstrucción severa al flujo, la capa límite alrededor del fluido es muy delgada (flujo laminar), por lo que la resistencia viscosa de la sangre es muy pequeña y puede despreciarse.^{180,181} Asimismo, la contribución de la presión hidrostática es muy pequeña y puede omitirse. En este escenario, la ecuación previamente descrita se reduce a la ecuación de Euler. Asumiendo que el flujo que se propaga durante la diástole lo hace en una única dirección, desde la AD hasta el ápex del VD, entonces la ecuación de Euler puede resolverse a lo largo de una dimensión lineal representada por dicha línea de

flujo. La ecuación del momento de Euler define el equilibrio entre el gradiente de presión y la aceleración total del fluido, y permite estimar los gradientes de presión reales como campos espaciotemporales de la diferencia de presión por unidad de distancia:

$$\frac{dP}{ds} = -\rho \cdot \left(\frac{dv}{dt} + v \cdot \frac{dv}{ds} \right)$$

donde v representa la velocidad a lo largo de la línea de flujo, s la distancia a lo largo de esa línea, ρ es la densidad de la sangre y t el tiempo.

La aceleración total que experimenta una partícula sanguínea durante el llenado se debe a dos componentes. Por un lado, a la *aceleración local* que se aplica en cualquier punto del campo del flujo debido a la pulsatilidad y el efecto combinado del gradiente espacial de velocidad en la cámara. Por otro lado, al movimiento de la partícula que le hace atravesar sucesivamente por regiones de diferente geometría. Este último efecto se denomina *aceleración convectiva*. De este modo, la aceleración total de una partícula sanguínea es una función tanto del tiempo como del espacio, y se expresa matemáticamente como la suma de la aceleración inercial (local) y la aceleración convectiva:

$$\frac{dv}{dt}(t, s) = \frac{dv}{dt} + v \cdot \frac{dv}{ds}$$

Clásicamente, una de las aplicaciones más importantes de la técnica Doppler en el campo de la ETT ha sido la cuantificación de las diferencias de presión a través de las estenosis valvulares utilizando la ecuación simplificada de Bernoulli.^{182,183} Esta aproximación sólo es correcta en presencia de un orificio restrictivo, situación en la que el componente convectivo se incrementa considerablemente respecto al inercial y no es preciso tener en cuenta este último. En el caso de que el flujo sanguíneo pase de una cámara cardiaca (AD) a otra (VD) a través de una válvula no estenótica, la ecuación de Bernoulli no es aplicable.

Si el cursor del modo-M se alinea adecuadamente con el flujo, entonces la distribución espacial y temporal de una muestra de sangre viene dada por el valor del pixel correspondiente en la forma $v = [s, t]$, donde v representa la velocidad, s la posición y t el tiempo. Por tanto, la imagen DCMM proporciona todos los datos necesarios para resolver la ecuación de Euler (Figura 31).

A partir del postprocesado de imágenes DCMM, nuestro grupo ha obtenido y validado índices robustos no invasivos tanto de la función sistólica del VI¹⁸⁴ como de la función diastólica.⁹⁶ Asimismo, hemos demostrado su aplicabilidad clínica tanto en el VI^{185,186} como en el VD.¹⁸⁷

El gradiente de presión total que produce el llenado del VD desde la AD se debe a la suma del gradiente inercial, que se genera como consecuencia del cambio de velocidad con respecto al tiempo en un lugar determinado (aceleración local), y del gradiente convectivo, que se origina por el cambio de velocidad respecto al espacio en un instante fijo (aceleración convectiva).

1.9. Determinantes de la capacidad funcional en la TdFc

La capacidad funcional objetiva de los pacientes con TdFc tiene un impacto claro en su pronóstico.^{63,64,83,86} A continuación se resume la evidencia disponible sobre aquellos factores que se han asociado con el VO₂ pico en esta población.

La relación del “patrón restrictivo” clásico del VD cuantificado mediante FDAP con la capacidad funcional es controvertida en la literatura.¹⁸⁹ Por un lado, existen series que han mostrado un mayor consumo de oxígeno en pacientes con VD pequeños restrictivos^{160,162,190} y, por otro, se ha reportado peor clase funcional en pacientes con VD dilatados.^{163,166,167} En cuanto a otros índices de función diastólica, se ha reportado una correlación significativa entre el VO₂ pico y las relaciones E/A del llenado TT y TM, así como con la relación E'/A' del Doppler tisular de ambos anillos (mitral y tricúspide) en pacientes con TdFc sometidos a SVP por IP. Esta asociación se mantuvo significativa antes y después de la intervención.⁴⁸

El grupo de Meierhofer,¹⁹¹ analizó la contribución de diferentes parámetros hemodinámicos medidos por RMc y ETT en el la capacidad máxima de esfuerzo por ergoespirometría, cuantificada por VO₂ pico. Mediante un modelo “Random Forest” determinaron que el factor más influyente en el consumo máximo de oxígeno fue la presión sistólica del VD seguida del volumen telesistólico ventricular derecho. El volumen telediastólico del VD únicamente presentó una muy débil correlación con el VO₂ pico, no significativa, en línea con otras series.^{125,192,193} La IP no presentó influencia alguna en el consumo pico, estos hallazgos son concordantes con la evidencia recogida en a literatura^{193–195} en la que la mejoría objetiva de la capacidad funcional ocurre predominantemente en aquellos pacientes con obstrucción^{191,196,197} pero no tras la corrección de la regurgitación pulmonar.^{48,198} Por otro lado, se ha descrito en población pediátrica el impacto sobre el VO₂ pico de la reserva contráctil derecha evaluada por la caída del strain global del VD durante el esfuerzo. Se ha observado que una reducción de la IP con el esfuerzo se relaciona con una mejor capacidad funcional (mayor VO₂ pico).¹⁹⁹

Meadows et al, concluyeron que la fracción de eyección del VD medida por RMc fue el único predictor independiente del consumo de oxígeno.¹⁹³ Ta y colaboradores,

aplicaron un índice de función global del VD en el que se ajustaba la fracción de eyección, por la fracción regurgitante pulmonar y la masa ventricular, y observaron una correlación significativa con el VO_2 pico, no así con la fracción de eyección del VD no corregida. Tanto la fracción de eyección ajustada del VD como el volumen telediastólico del VI se asociaron de manera independiente con el consumo en el modelo multivariado.¹⁹²

Se ha descrito también una correlación significativa entre el índice de rendimiento miocárdico izquierdo y derecho con el consumo pico. En el análisis multivariado, un índice de TEI alto se asoció independientemente con un menor VO_2 .²⁰⁰

Respecto al análisis de la deformación miocárdica, el pico sistólico de SR del VD se ha asociado con el consumo.²⁰¹ El strain longitudinal de la pared libre del VD ha demostrado ser predictor independiente de la capacidad funcional (<7 METS) en pacientes con TdFc e IP moderada-severa que se sometieron a ETT de esfuerzo en cicloergómetro.²⁰² En esta línea, se ha reportado que el parámetro que mostró la mayor correlación con el VO_2 pico en una serie de pacientes pediátricos con TdFc fue el strain global longitudinal del VD; sin embargo, en otra serie de adultos, no se evidenció dicha asociación.^{125,203} Por otro lado, el strain longitudinal del VI se encuentra significativamente reducido en los pacientes con TdFc a pesar de una FEVI conservada en la mayoría de estos pacientes respecto a controles sanos.⁵⁵ Este parámetro se ha relacionado con eventos cardiovasculares mayores en la literatura¹¹⁰ y también con el VO_2 pico.²⁰⁴ La evidencia recogida hasta la fecha sobre los diferentes parámetros de strain es heterogénea, con diferentes resultados en función de las series. Avesani y colaboradores no encontraron relación alguna de los parámetros medidos por RMc con el VO_2 pico y, en cambio, sí evidenciaron una correlación moderada con el strain de la AD por ETT.¹⁹⁵ Esta asociación no se observó en otra serie diferente.²⁰⁵ Otros autores han objetivado una correlación significativa entre el VO_2 y un vaciamiento anormal de la AD, cuantificado por RMc mediante la variación del volumen auricular en las fases precoz y tardía diastólicas.²⁰⁶

En una serie de 18 pacientes con TdFc, Vitarelli et al, identificaron una asociación significativa del acoplamiento ventrículo-arterial derecho con la capacidad funcional. Se

utilizaron como parámetros indirectos de este, la ratio entre la fracción de eyección por RMc y la presión sistólica del VD, así como la relación entre el strain de área de VD por RMc y la presión sistólica del VD. Ambos índices mostraron la mayor capacidad diagnóstica para detectar un VO_2 pico inferior a 16 ml/kg/min.²⁰⁷

Por último, se ha reportado una correlación significativa entre el remodelado adverso del VI y la capacidad funcional. Se cuantificó el grado de fibrosis miocárdica por RMc y se observó que aquellos pacientes con TdFc con una fracción del volumen extracelular superior a 30% tenían un test de la marcha significativamente peor.²⁰⁸

En conclusión, sabemos que los pacientes adultos con TdFc tienen una peor capacidad funcional objetiva (VO_2 pico) comparada con sujetos sanos.^{55,56} Estos pacientes sufren un remodelado crónico del VD fruto de la obstrucción pulmonar inicial, la cirugía de reparación y las secuelas de la edad adulta. Entre ellas, tiene un papel especialmente relevante el desarrollo de IP progresiva, secuela más frecuente en el seguimiento, con dilatación de cavidades derechas. Todo ello condiciona una DD del VD con elevación de presiones de llenado, cuya caracterización no invasiva ha demostrado tener importantes limitaciones por la pobre correlación de los índices estudiados con las presiones de llenado cuantificadas mediante estudios invasivos. Por otro lado, se ha observado un impacto negativo del remodelado ventricular derecho en el llenado del VI debido a un probable mecanismo de interdependencia ventricular. Estos pacientes asocian, además, disfunción sistólica del VI hasta en un 25% de los casos según las series. Se han estudiado diferentes factores que impactan en la capacidad funcional cuantificada por VO_2 pico como son la fracción de eyección del VD, volúmenes ventriculares, strain miocárdico y acoplamiento ventrículo-arterial. Sin embargo, existe muy escasa evidencia de cómo analizar la función diastólica de estos pacientes y su correlación con parámetros objetivos de capacidad funcional.

2. HIPÓTESIS

- 2.1. En los pacientes adultos con tetralogía de Fallot corregida existen marcadas alteraciones de las propiedades diastólicas del ventrículo derecho que tienen impacto sobre sus propiedades de llenado y contribuyen a la fisiopatología de la enfermedad.
- 2.2. El remodelado crónico del ventrículo derecho condiciona cierto grado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo secundaria.
- 2.3. La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y derecho en estos pacientes contribuye a su limitación funcional.

3. OBJETIVOS

3.1. General

Caracterizar la disfunción diastólica del ventrículo derecho en los pacientes con tetralogía de Fallot corregida y cuantificar el impacto sobre la capacidad funcional.

3.2. Específicos

- 3.2.1. Comparar los parámetros Doppler de función diastólica y de deformación miocárdica ventriculares entre pacientes con tetralogía de Fallot corregida y sujetos sanos.
- 3.2.2. Analizar el gradiente de presión diastólico transtricúspide y transmitral, mediante Doppler-color modo-M, en pacientes con tetralogía de Fallot corregida y compararlos con sujetos sanos. Cuantificar los distintos componentes (inercial y convectivo) de dichos gradientes.
- 3.2.3. Examinar el cambio en la magnitud del gradiente de presión diastólico transtricúspide derecho con el ejercicio en ambas cohortes.
- 3.2.4. Estudiar el papel de los cambios geométricos septales sobre la fisiología de ambos ventrículos en pacientes con tetralogía de Fallot corregida.
- 3.2.5. Establecer determinantes no invasivos de la capacidad funcional en los pacientes con tetralogía de Fallot corregida.
- 3.2.6. Valorar el impacto a largo plazo de la corrección de la IP en los pacientes con tetralogía de Fallot corregida sobre la capacidad de esfuerzo y la función diastólica, analizando los gradientes de presión mediante Doppler-color modo-M.

4. MÉTODOS

Se trata de un estudio unicéntrico, observacional, descriptivo, y de inclusión prospectiva.

4.1. Población a estudio: selección de pacientes y reclutamiento de grupo control

Se incluyeron 35 pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico TdFc, aplicando un régimen de inclusión sin restricciones (se permitió el recambio valvular pulmonar previo) exceptuando la presencia de los siguientes criterios de exclusión: 1) estenosis valvular o supraválvular pulmonar severa (gradiente medio >30 mm Hg); o 2) cortocircuito intra o extracardiaco significativo ($Q_p/Q_s >1,5$). Aquellos pacientes que fueron sometidos a SVP, bien quirúrgica o percutánea, tras su inclusión fueron reevaluados en un plazo de 6 meses.

Se incluyó un grupo control ($n = 20$) de voluntarios adultos sanos sin factores de riesgo cardiovascular emparejados por edad y sexo.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (335/16, a fecha de 27 de diciembre de 2016), y todos los sujetos firmaron el documento de consentimiento informado.

4.2. Secuencia del estudio

Tras su inclusión, cada uno de los pacientes fue sometido a las siguientes pruebas: analítica de sangre, electrocardiograma, ETT, RMc y ETT de esfuerzo con ergoespirometría simultánea. Fue contraindicación para realización de RMc ser portador de un dispositivo no compatible, antecedente de alergia a derivados del gadolinio y/o claustrofobia, en cuyo caso se realizaron el resto de las pruebas indicadas.

4.3. Variables del estudio y pruebas complementarias

En el momento de la inclusión, al paciente se le asignó un identificador que permitía el almacenamiento de su información clínica y de imagen de forma anonimizada. A continuación, se detallan las variables y las pruebas complementarias:

- **Variables demográficas y clínicas:** edad, sexo, peso, talla, presión arterial, frecuencia cardíaca, factores de riesgo cardiovascular, intervenciones quirúrgicas previas, tipo de intervención, derivación sistémico-pulmonar previa y tratamiento farmacológico.
- **Variables analíticas:** se categorizó la variable péptido natriurético cerebral en 2 grupos, según tuviesen o no valores elevados: BNP >35 pg/ml y/o Nt-proBNP >125 pg/ml.⁶⁵
- **Variables electrocardiográficas:** se registró el ritmo de base, presencia de alteración en la conducción AV y anchura del QRS.
- **Variables de la ergoespirometría:** carga de esfuerzo, ventilación por minuto (VE), consumo pico de oxígeno (VO_2), extracción de dióxido de carbono (VCO_2), ratio de intercambio respiratorio (RER), frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardíaca (FC), pulso de oxígeno (VO_2/FC), equivalentes de VO_2 y VCO_2 . Para dar respuesta al objetivo primario del estudio, se estableció como **variable principal** el **VO_2 pico**, al considerarse este parámetro la medida más robusta y con más respaldo en la literatura a la hora de cuantificar el impacto funcional en los pacientes con TdFc. Se decidió utilizar el **VO_2 ajustado por peso (VO_2/kg)** en lugar del porcentaje del teórico predicho para intentar controlar la variabilidad individual de una población específica como son los pacientes adultos con TdFc en la que las ecuaciones del consumo teórico predicho, basadas en edad, sexo y talla, pueden ser inexactas al estar referidas a una población sana.⁵⁵ El VO_2/kg ha demostrado ser un parámetro fiable para evaluar la capacidad funcional de estos pacientes y es la medida más

frecuentemente recogida en las CC en la literatura.⁶³ Estas variables se recogieron basalmente y a los 6 meses en los pacientes intervenidos.

4.4. Protocolos de adquisición y variables obtenidas de las pruebas de imagen.

Ecocardiografía: para la adquisición de imágenes ecocardiográficas 2D, Doppler y 3D se utilizó un transductor de 2,0-4,0 MHz y un transductor volumétrico en un equipo Vivid7 (GE, EEUU). Las imágenes ecocardiográficas se adquirieron según las recomendaciones de 2015 de la Sociedad Europea y Americana de Ecocardiografía. El protocolo incluyó: 1) imágenes 2D (plano paraesternal, apical 4, 2 y 3 cámaras del VI y apical del VD) con alta resolución temporal (“frame rate” >60 fps); 2) Doppler color, pulsado, continuo y color modo M (DCMM) del flujo de llenado TM y TT, así como del flujo eyectivo del VI y VD, y arteria pulmonar. En las adquisiciones de DCMM se buscó la máxima alineación del cursor con el flujo y se modificará la escala de color para evitar “aliasing”; 3) Doppler tisular del anillo mitral y tricúspide; y 4) Se evaluó la presencia de flujo anterógrado telediastólico, como un pico anterógrado distinto inmediatamente anterior pero separado del flujo sistólico del tronco pulmonar, presente durante 5 latidos consecutivos a lo largo de todo el ciclo respiratorio. El ETT se repitió a los 6 meses en los pacientes intervenidos por IP.

Ecocardiograma de esfuerzo: se realizó una ergoespirometría en cicloergómetro según protocolo OMS (incremental, con un inicio de carga de trabajo de 25 W e incremento de 25 W cada 3 minutos). La prueba se detuvo a petición del paciente o si es preciso por indicación clínica. El análisis de gases espirados se realizó de forma basal y durante el ejercicio mediante un neumatógrafo (Ergostik Geratherm, Sanro) adecuadamente calibrado antes de la prueba obteniendo medidas de VE, VO₂ y VCO₂, latido a latido. Simultáneamente, se realizó un examen ecocardiográfico (Vivid7, GE, EEUU) basal, en pico de esfuerzo, post-esfuerzo inmediato y recuperación. En el pico de esfuerzo y post-esfuerzo inmediato se adquirieron preferentemente imágenes de DCMM del flujo de llenado TM y TT. Antes de iniciar el ejercicio, los relojes internos del ecocardiógrafo y la consola de ergoespirometría se sincronizaron para permitir a posteriori el análisis simultáneo de los parámetros ergoespirométricos y los hallazgos

ecocardiográficos. Esta prueba se repitió a los 6 meses en los pacientes intervenidos por insuficiencia pulmonar.

Resonancia magnética cardíaca: se utilizó un equipo de 1.5-T (Philips Achieva 2, software package release 9) equipado con sincronismo cardíaco (vectocardiograma) y antena de 16 canales. El protocolo incluyó las siguientes secuencias: 1) Imágenes de secuencias cine (“steady state free precession”) en planos axiales estrictos, eje corto con cobertura completa de VI y VD, parasagital del tracto de salida del VD; planos 2, 3 y 4 cámaras de VI. 2) Contraste de fase pulmonar y aórtica en respiración libre en un plano perpendicular al tronco pulmonar alineado utilizando al menos dos secuencias de cine del tracto de salida de VD y/o tronco pulmonar o dos planos ortogonales de la aorta. Se realizaron secuencias de contraste de fase perpendicular al flujo de entrada de las válvulas aurículo-ventriculares.

4.5. Posprocesado de imagen y señal

Imágenes ecocardiográficas: la cuantificación de la función ventricular se realizó según las recomendaciones actuales.²⁰⁹ Los valores de deformación (strain) global biventricular se obtuvieron a partir del análisis de las imágenes ecocardiográficas bidimensionales mediante técnica de speckle tracking, usando un software comercial específico (EchoPac v.110.1.2; General Electric). A partir de los datos crudos de velocidad de las imágenes de DICOM del DCMM, fue posible resolver la ecuación de Euler y estimar la diferencia de presión responsable del llenado del VI⁹⁶ y del VD.¹⁸⁷

Ergoespirometría: se midieron todos los parámetros ergoespirométricos estándar con un sistema de última generación con capacidad para realizar mediciones latido a latido (carga, VE, VO₂, VO₂/kg, VCO₂, RER, VO₂/HR, EqO₂, EqCO₂). El VO₂ pico y RER se consideraron como los mayores obtenidos durante el ejercicio. Se calculó el VO₂ pico como teórico del predicho siguiendo la ecuación de Wasserman (1967)⁷⁵ y añadiendo un factor de ajuste del 10% al realizar la prueba en cicloergómetro. La pendiente (slope) de la relación VE/VCO₂ se calculó desde el inicio hasta el pico del ejercicio.

Resonancia magnética cardiaca (RMc): los volúmenes y la masa de las cámaras ventriculares, así como los flujos por secuencias de contraste de fase se cuantificaron según los estándares recomendados.²¹⁰ La fracción de eyección del VD se corrigió por la IP según fórmula descrita por *Ta y colaboradores*:¹⁹²

$$\frac{(VTDVD - VTSVD) * (1 - FR pulmonar)}{\frac{(VTDVD + VTSVD)}{2} + \frac{Masa VD}{1,05}} * 100$$

Donde VTDVD representa el volumen telediastólico del VD, VTSVD el volumen teleistólico y FR, la fracción regurgitante de la IP.

4.6. Procesado de datos y análisis estadístico

Dada la naturaleza eminentemente exploratoria no se realizó un cálculo formal del tamaño muestral. Las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje. Las variables continuas se presentan como mediana y rango intercuartílico. La comparación entre variables categóricas entre pacientes con TdFc y sujetos sanos se realizó mediante el test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas entre ambas cohortes se utilizó la U de Mann-Whitney. El tratamiento estadístico de los datos se llevó a cabo con el programa STATA (versión 14,2).

Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la asociación entre las diferentes variables cuantitativas y el VO₂/kg. A continuación, se buscaron predictores independientes del VO₂/kg pico mediante un análisis de regresión lineal múltiple por pasos hacia atrás con aquellos predictores que habían demostrado una correlación significativa en el paso previo (p < 0,05) y sentido clínico. Para solventar la pérdida de información en la recogida de datos, se consideraron los *missings* como valores perdidos al azar y se realizó una imputación multivariable mediante “**Predictive Mean Matching**” (PMM).^{211,212} Esta técnica no paramétrica utiliza un modelo de regresión múltiple para predecir el valor faltante de cada variable generando una serie de valores predichos tanto en los datos faltantes como en los observados. Este modelo no imputa directamente el valor predicho por el modelo de regresión, en su lugar, utiliza una métrica de proximidad, seleccionando un valor observado de manera aleatoria

entre los valores predichos más cercanos y lo usa como valor imputado. Este proceso se repite (iteración) utilizando el valor asignado en la próxima imputación. Se crean así varios subconjuntos de datos (25 en nuestro caso) y se combinan todos los modelos en el análisis de regresión final (Figura 32). Dentro de las fortalezas de esta técnica, destaca la capacidad para preservar la distribución original de los datos recogidos otorgando únicamente valores plausibles a los imputados. Para realizar dicha imputación múltiple, se utilizó el programa de acceso libre R, versión 4,4 (www.r-project.org), utilizando el paquete "mice". Para mejorar la capacidad de ajuste del algoritmo y la precisión de los datos, se crearon 25 subconjuntos de datos imputados y se llevaron a cabo 30 iteraciones.^{213,214}

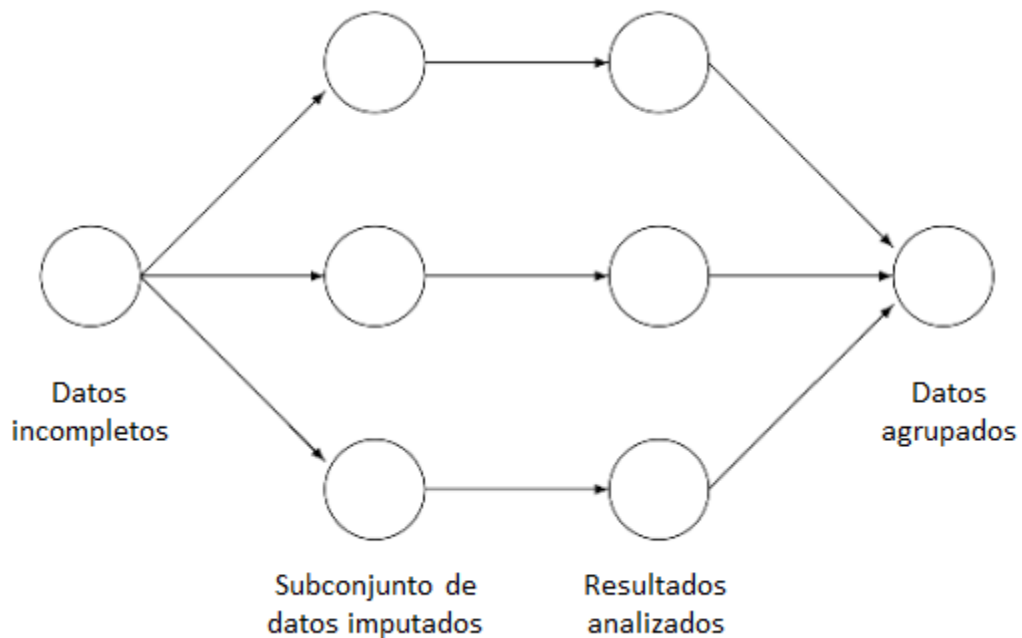


Figura 32. Esquema que representa la imputación mediante el paquete "mice" y la función "predictive mean matching".

Posteriormente, se realizó un análisis de sensibilidad, repitiendo el modelo de regresión lineal múltiple con aquellos sujetos que tenían información completa de todas las variables predictoras introducidas (n=26). Por último, se llevó a cabo este mismo análisis en la cohorte global, incluyendo a los sujetos sanos.

5. RESULTADOS

5.1. Análisis descriptivo de las características demográficas de la cohorte de pacientes con TdFc. Caracterización de la función diastólica del ventrículo derecho e izquierdo

Durante el periodo comprendido entre mayo de 2017 y enero de 2020, se incluyeron en el estudio 40 pacientes con TdFc atendidos en el Hospital General Universitario del Gregorio Marañón. Finalmente entraron en el análisis 35 sujetos, los 5 restantes fueron excluidos por distintos motivos (Figura 33). Un paciente no pudo completar la prueba de esfuerzo por su condición de trastorno del espectro autista, se utilizaron sus datos para el análisis demográfico y de pruebas de imagen.

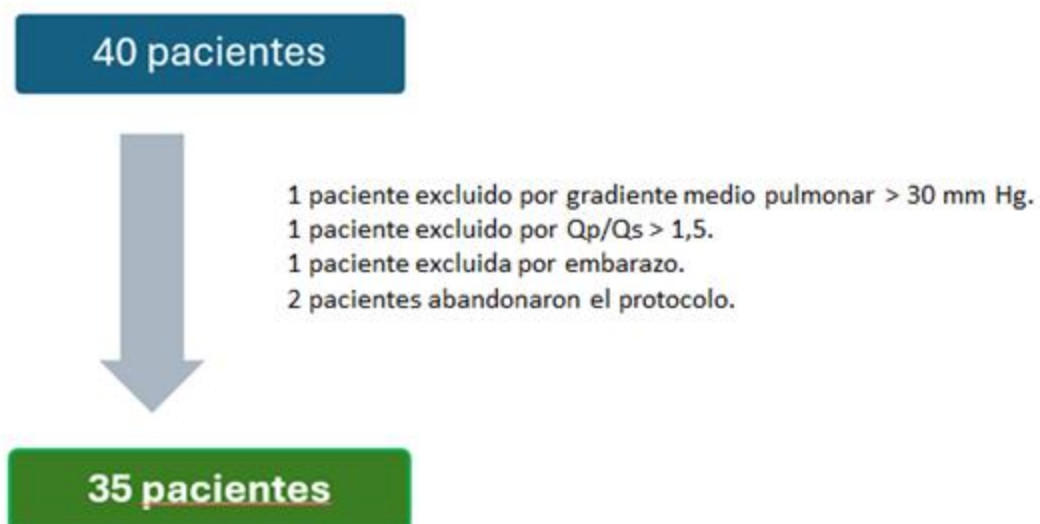


Figura 33. Diagrama de inclusión de pacientes con Tetralogía de Fallot.

5.1.1. Características demográficas

La cohorte de los pacientes con TdFc presentó una mediana de edad de 28 años (RIC 24-42), y el 40% eran mujeres. No hubo ningún paciente con hipertensión arterial y 5 (14,3%) fumaban en el momento del estudio. Las características y los antecedentes quirúrgicos se recogen en la **Tabla 1**. Todos los pacientes habían sido sometidos al menos a una cirugía de reparación completa y el 28,6% precisaron una derivación sistémico-

pulmonar previa (9 tipo Blalock-Taussig y 1 paciente con derivación central tipo Waterston). El 48,6% de los sujetos habían sido sometidos previamente a recambio valvular pulmonar con prótesis biológica (12 quirúrgicos y 5 percutáneos). Once sujetos (31,4%) habían sido sometidos a diferentes procedimientos de intervencionismo percutáneo. Todos reportaron una clase funcional I de la NYHA en el momento de la inclusión.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con Tetralogía de Fallot.

	Total (N=35)
Clase funcional I de la NYHA	35 (100)
Derivación sistémico pulmonar:	
- Blalock-Taussig	9 (25,7)
- Waterston	1 (2,9)
- No	25 (71,4)
Cirugías previas:	
- Una	13 (37,1)
- Dos	5 (14,3)
- Tres	17 (48,6)
Recambio valvular pulmonar previo	17 (48,6)
Intervencionismo percutáneo previo:	
- Pulmonar (stent y/o prótesis)	6 (17,1)
- EEF y ablación	4 (11,4)
- Cierre de CIA	1 (2,9)
- Ninguno	24 (68,6)
Electrocardiograma:	
- Ritmo sinusal (ms)	35 (100)
- PR (ms)	160 [140-180]
- QRS (ms)	160 [140-170]
Analítica sanguínea:	
- Hemoglobina (g/dL)	15,2 [13,7-15,9]
- Creatinina (mg/dL)	0,8 [0,67-0,96]
- Péptido natriurético elevado (pg/mL)*	13 (37,1)
Tratamiento médico:	
- Ácido acetil salicílico	17 (48,6)
- Acenocumarol	1 (2,9)
- Diurético	3 (8,6)
- Betabloqueantes	3 (8,6)
- Inhibidores de la ECA	2 (5,7)
- Amiodarona	1 (2,9)

Los datos se expresan como mediana [rango intercuartílico] o n (%) según corresponda. NYHA: New York Heart Association. EEF: estudio electrofisiológico. CIA: comunicación interauricular. ECA: enzima convertidora de la angiotensina. *BNP >35 y/o Nt-proBNP >125.

La totalidad de la cohorte estaba en ritmo sinusal en el momento del estudio con un 22,9% de los pacientes con bloqueo AV de primer grado (PR >120 ms) y un 88,6% con bloqueo de rama derecha del haz de His (QRS >120 ms). El 42,9% mostraba elevación de péptidos natriuréticos (BNP >35 pg/ml y/o Nt-proBNP >125 pg/ml).

Se incluyó un grupo control de 20 sujetos sanos emparejados por edad y sexo con la cohorte de pacientes con TdFc (**Tabla 2**). Como única diferencia en las características basales, los pacientes con TdFc tenían un mayor índice de masa corporal (24,6 vs. 21,7 kg/m²; p = 0,001).

Tabla 2. Características basales de los grupos.

	Casos (n=35)	Controles (n=20)	P
Edad (años)	28,5 [24,4-41,0]	27,8 [26,9-31,3]	0,713
Sexo	14 (40)	9 (45)	0,781
Peso (kg)	72,0 [60,0-82,0]	63,0 [54,0-76,0]	0,076
Talla (cm ²)	170,0 [160,0-178,0]	173,0 [165,5-179,5]	0,217
IMC (Kg/m ²)	24,6 [22,2-28,1]	21,7 [20,2-23,3]	0,001
Hipertensión arterial	0 (0)	0 (0)	-
Dislipemia	1 (2,9)	0 (0)	1,000
Tabaquismo			0,093
· No	30 (85,7)	19 (100)	
· Fumador activo	5 (14,3)	0 (0)	

Los datos se expresan como mediana [rango intercuartílico] o n (%), según corresponda.

Respecto al electrocardiograma basal, los controles sanos mostraban una conducción auriculo-ventricular e intraventricular más rápida, así como una repolarización más corta (p <0,001) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Características del electrocardiograma (ECG) según grupos.

	Casos (n=35)	Controles (n=20)	P
P (ms)	80 [80-100]	80 [80-92,5]	0,558
PR (ms)	160 [140-160]	140 [120-160]	0,001
QRS (ms)	160 [140-165]	80 [70-82,5]	<0,001
QT (ms)	400 [390-440]	340 [320-360]	<0,001
RR (ms)	770 [655-880]	735 [630-840]	0,371

Las variables se presentan como mediana [rango intercuartílico].

5.1.2. Parámetros de imagen por ecocardiografía y resonancia magnética cardiaca

Los parámetros ecocardiográficos se desglosan en las **Tabla 4**. No hubo diferencias en el tamaño de las cavidades izquierdas ni en el índice de TEI del VI (0,43 vs. 0,42; $p = 0,669$) entre ambas cohortes. Los pacientes con TdFc presentaron un área superior tanto de la AD (18,7 vs. 12,7 cm^2 ; $p < 0,001$) como del VD (22,2 vs. 5,7 cm^2 ; $p < 0,001$). La contracción longitudinal del VD evaluada por TAPSE fue significativamente inferior en los pacientes (14,9 vs. 19,9 mm; $p < 0,001$). No hubo diferencias en el tamaño de la VCI entre grupos. La raíz aórtica fue significativamente más grande en los pacientes con TdFc (3,3 vs. 2,8 cm; $p = 0,001$).

Tabla 4. Datos ecocardiográficos según grupos.

	Casos (n=35)	Controles (n=20)	P
Diámetro telediastólico VI (cm)	4,57 [4,16-5,03]	4,50 [4,21-4,83]	0,552
Índice de TEI del VI	0,43 [0,35-0,47]	0,42 [0,36-0,47]	0,669
Septo interventricular (mm)	8,39 [7,3-10,4]	6,93 [6,36-7,69]	0,002
Índice de excentricidad diastólico	1,19 [1,01-1,25]	1,04 [0,97-1,16]	0,031
Índice de excentricidad sistólico	1,13 [0,95-1,26]	1,06 [0,94-1,15]	0,221
Diámetro basal VD (cm)	4,22 [3,96-4,87]	3,30 [2,81-3,54]	<0,001
Índice de TEI del VD	0,53 [0,46-0,59]	0,44 [0,39-0,52]	0,039
Área VD en diástole (cm^2)	22,2 [18,2-27,8]	10,7 [9,03-13,1]	<0,001
Área VD en sístole (cm^2)	12,3 [9,65-14,9]	5,7 [4,42-6,47]	<0,001
Acortamiento de área VD	0,45 [0,37-0,53]	0,50 [0,42-0,57]	0,118
TAPSE (mm)	14,9 [13,3-16,9]	19,9 [18,9-20,7]	<0,001
Área de la AI (cm^2)	14,7 [12,6-17,9]	13,7 [11,3-15,3]	0,157
Área de la AD (cm^2)	18,0 [15,5-20,0]	12,7 [11,3-14,8]	<0,001
VCI máxima (mm)	19,0 [12,9-20,8]	17,9 [15,6-22,8]	0,444
VCI mínima (mm)	11,6 [8,33-14,3]	9,34 [6,88-11,7]	0,460
VCI colapso	0,36 [0,28-0,44]	0,50 [0,36-0,60]	0,103
Presión estimada AD (mm Hg)	8 [3-12]	3 [3-8]	0,006
Raíz aórtica (cm)	3,28 [2,94-3,58]	2,78 [2,56-2,96]	0,001
Insuficiencia tricúspide >II/IV	2 (5,7)	0 (0)	0,529

Las variables se presentan como mediana [rango intercuartílico] o n (%), según corresponda. VI: ventrículo izquierdo. VD ventrículo derecho. VCI: vena cava inferior. AI: aurícula izquierda. AD: aurícula derecha. VCI: vena cava inferior.

Respecto a los parámetros derivados del estudio por imagen con RMc (**Tabla 5**), los pacientes con TdFc mostraron, como era esperable, volúmenes ventriculares derechos telediastólicos indexados mayores (144,5 vs. 94,0 ml/m^2 ; $p < 0,001$) con peor función contráctil (fracción de eyección VD 42% vs. 57%; $p < 0,001$). Un 34,3% de los pacientes presentaba disfunción sistólica de VD (fracción eyección <40%) y 10 (30,3%) tenían IP

severa. A tenor de la influencia descrita sobre la fracción de eyección del VD por las condiciones de carga, se realizó una corrección de este parámetro por el porcentaje de regurgitación pulmonar según la fórmula descrita por Ta y colaboradores.¹⁹² El ajuste de la fracción de eyección de VD evidenció diferencias aún mayores con el grupo control y reclasificó la cohorte Fallot, de tal forma que el 82,6% presentaban disfunción sistólica de VD.

No hubo diferencias en el volumen telediastólico izquierdo, pero sí en el telesistólico que fue mayor en pacientes con TdFc (46,3 vs. 38,1 ml/m²; p = 0,010), la fracción de eyección del VI fue inferior en esta cohorte (52,2% vs. 58,1%; p = 0,002) y 13 pacientes (37,1%) tenían disfunción sistólica del VI (fracción eyección <50%). Aunque la insuficiencia aórtica fue más prevalente en los pacientes con TdFc, únicamente un sujeto presentó una regurgitación significativa.

Tabla 5. Datos de resonancia magnética cardiaca según grupos.

	Casos (n=33)	Controles (n=20)	P
Volumen telediastólico VI (ml/m ²)	97,9 [81,2-110,0]	92,8 [83,4-98,3]	0,399
Volumen telesistólico VI (ml/m ²)	47,4 [37,0-56,0]	38,0 [32,7-42,7]	0,010
Índice de masa del VI (g/ m ²)	43,03 [37,6-51,7]	44,58 [37,0-53,8]	0,769
Fracción de eyección VI (%)	52,0 [47,6-56,6]	56,1 [54,3-62,4]	0,002
Volumen telediastólico VD (ml/m ²)	140,0 [111-154]	91,3 [83,8-101,0]	<0,001
Volumen telesistólico VD (ml/m ²)	77,7 [68,2-97,9]	38,9 [35,3-45,9]	<0,001
Fracción de eyección VD (%)	42,6 [37,7-45,6]	58,2 [54,3-60,2]	<0,001
Fracción de eyección corregida VD (%)	31,9 [25,9-38,3]	63,9 [58,4-69,2]	<0,001
Índice de masa del VD (g/m ²)	28,0 [24,7-34,4]	16,5 [13,9-18,6]	<0,001
FR pulmonar (%)	20,2 [3,1-37,6]	1,03 [0,42-1,78]	<0,001
Insuficiencia pulmonar severa	10 (30,3)	0 (0)	0,009
FR aórtica (%)	3,1 [1,5-6,4]	1,1 [0,7-2,9]	<0,001

Las variables se presentan como mediana [rango intercuartílico] o n (%), según corresponda. VI: ventrículo izquierdo. VD ventrículo derecho. FR: fracción de regurgitación.

5.1.3. Datos de disfunción diastólica y relación con la capacidad funcional

Los datos ecocardiográficos en relación con la función diastólica del VD se muestran en la **Tabla 6**. Cuando se analizaron los parámetros de función diastólica entre la cohorte de pacientes con TdF y los controles sanos, se observaron velocidades de llenado rápido

inferiores en el VD (E tricúspide 55,3 vs. 63,6 cm/s; $p = 0,04$) y una relación E/A del llenado tricúspide inferior (1,44 vs. 2,01; $p = 0,02$). Dentro de la cohorte de pacientes con TdFc, se observó una correlación significativa entre la velocidad E del llenado TT y la fracción de IP ($r = -0,50$; $p = 0,004$). La relación E/e' tricúspide fue significativamente superior en este grupo (8,56 vs. 5,05; $p < 0,001$).

Atendiendo a la definición clásica y ampliamente utilizada de DD cuantificada mediante la presencia de FDAP, 9 pacientes (25,7%) presentaron dicho “patrón restrictivo”, el cual no se asoció con el VO_2/kg pico (19,6 vs. 19,7 ml/kg/min; $p = 0,78$). En nuestra serie, la presencia de FDAP tampoco se relacionó con parámetros restrictivos tradicionales del flujo de llenado TT (E/A >2 , tiempo de desaceleración de la onda E <120 ms), ni con datos indirectos de presiones elevadas en la AD (dilatación VCI, relación E/E' del Doppler del anillo tricúspide). Los pacientes con FDAP presentaron un volumen telediastólico indexado del VD ligeramente mayor (167 vs. 140 ml/m²; $p = 0,24$) y similar fracción de eyección (28,7% vs. 33,8%; $p = 0,50$). No hubo diferencias en el porcentaje de fracción de regurgitación pulmonar entre ambos grupos (19,4% vs. 20,2%; $p = 0,26$).

De acuerdo con las guías de práctica clínica, el 88,6% de los pacientes cumplía criterios de DD de VD (definida como patrón relajación alterada: E/A $<0,8$ cm/s; patrón pseudonormal: E/A 0,8-2,1 cm/s y E/E' >6 ; patrón restrictivo: E/A $>2,1$ cm/s y tiempo desaceleración <120 ms).¹⁰² Dicho subgrupo no presentó diferencias en el tamaño de la VCI (20,1 vs. 20,5 mm; $p = 0,73$) ni en el VO_2/kg pico obtenido en la prueba de esfuerzo (19,6 vs. 19,7 ml/kg/min; $p = 0,97$). Dada la elevada prevalencia de DD de VD, se buscó el punto de corte óptimo, mediante el índice de Youden, de la relación E/E' tricúspide para sujetos con un VO_2/kg muy reducido (<14 ml/kg/min), estableciéndose una ratio E/E' de 9,8 como umbral que maximizaba la sensibilidad y especificidad (67% y 81%, respectivamente). Utilizando este nuevo punto de corte, la prevalencia de DD de VD fue del 42,9%. Los pacientes con TdFc mostraron una relación entre la S' del Doppler tisular tricúspide y el área de la AD indexada significativamente inferior a la de los sujetos sanos (0,9 vs. 1,8 m²·s⁻¹·cm⁻¹; $p < 0,001$). Respecto al acoplamiento ventrículo-arterial derecho, los pacientes con TdFc presentaron una ratio entre la fracción de eyección del VD y el gradiente VD-AD inferior a los controles (0,4 vs. 0,8 %/mm Hg; $p < 0,001$).

Tabla 6. Datos ecocardiográficos de función diastólica del ventrículo derecho según grupos.

	Casos (n=35)	Controles (n=20)	P
Llenado E tricúspide (cm/s)	54,3 [42,6-64,7]	63,6 [55,3-70,4]	0,039
Llenado A tricúspide (cm/s)	39,3 [32,5-43,4]	31,2 [28,4-40,4]	0,319
Relación E/A llenado tricúspide	1,44 [1,12-1,78]	2,01 [1,60-2,23]	0,018
TD tricúspide (ms)	195 [158-227]	208 [186-276]	0,113
E' tricúspide (cm/s)	10,2 [8,22-11,4]	14,6 [12,2-16,1]	<0,001
A' tricúspide (cm/s)	5,09 [4,48-6,34]	9,49 [8,60-12,2]	<0,001
S' tricúspide (cm/s)	7,66 [6,74-9,89]	13,0 [11,9-13,7]	<0,001
Relación E/E' tricúspide	8,56 [6,87-11,1]	5,05 [4,31-5,98]	<0,001
Gradiente VD-AD (mm Hg)	26,2 [21,0-41,5]	17,4 [14,9-18,6]	<0,001
Relación S'/área AD indexada (m ² ·s ⁻¹ ·cm ⁻¹)	0,90 [0,64-1,07]	1,76 [1,52-2,03]	<0,001

Las variables se presentan como mediana [rango intercuartílico]. TD: tiempo de desaceleración. VD: ventrículo derecho. AD: aurícula derecha.

Los datos ecocardiográficos en relación con la función diastólica del VI se muestran en la **Tabla 7**. Se observaron velocidades de llenado rápido superiores en el VI (E mitral 81,7 vs. 72,3 cm/s; p = 0,048) sin diferencias en la relación E/A del llenado transmitral (1,69 vs. 1,57; p = 0,70). Respecto a los parámetros que estiman indirectamente las presiones de llenado, los sujetos con TdFc mostraron valores significativamente superiores en la relación E/e' mitral, siendo especialmente notable dicha diferencia cuando se evalúa a nivel septal (10,1 vs. 5,4; p < 0,001).

En la cohorte de pacientes con TdFc, el 34,3% presentaba DD de VI según las recomendaciones de las sociedades americana y europea de ecocardiografía (Figura 32). Los pacientes con DD del VI mostraron un VO₂/kg pico significativamente inferior (16,3 vs. 22,5 ml/kg/min; p = 0,03).

Tabla 7. Datos ecocardiográficos de función diastólica del ventrículo izquierdo según grupos.

	Casos (n=35)	Controles (n=20)	P
Llenado E mitral (cm/s)	81,7 [69,0-98,0]	72,3 [61,3-79,2]	0,048
Llenado A mitral (cm/s)	45,3 [41,9-57,4]	44,7 [38,5-48,8]	0,083
Relación E/A llenado mitral	1,69 [1,33-2,04]	1,57 [1,36-1,96]	0,700
TD mitral (ms)	194 [165-244]	203 [171-235]	0,847
E' lateral mitral (cm/s)*	14,3 [12,4-16,2]	16,9 [16,0-19,8]	0,006
A' lateral mitral (cm/s)*	5,80 [4,20-6,30]	6,77 [5,79-8,46]	0,006
S' lateral mitral (cm/s)*	7,11 [5,56-8,27]	10,0 [7,87-11,8]	<0,001
Relación E/E' lateral*	5,73 [4,58-8,02]	4,18 [3,73-4,79]	0,001
E' septal mitral (cm/s)**	9,74 [8,35-11,0]	12,2 [9,98-15,0]	0,003
A' septal mitral (cm/s)**	6,42 [5,16-7,96]	7,58 [5,95-8,95]	0,064
S' septal mitral (cm/s)**	7,13 [6,37-8,35]	8,87 [7,13-9,52]	0,009
Relación E/E' septal**	10,1 [6,98-12,0]	5,44 [4,96-7,08]	<0,001

Las variables se presentan como mediana [rango intercuartílico]. TD: tiempo de desaceleración. *n=49 (29 casos, 20 controles). **n=47 (27 casos, 20 controles).

El análisis mediante speckle tracking (**Tabla 8**) reveló un strain global de ambos ventrículos superior en el grupo de los controles sanos (VD: 18,40% vs. 23,57%, $p < 0,001$). El strain rate diastólico precoz del VD fue significativamente superior en controles sanos (1,30 vs. 1,65, $p = 0,002$). Se observó una correlación significativa entre el SR_e ($r = 0,61$; $p < 0,001$) y entre el strain global longitudinal de ambos ventrículos ($r = 0,44$; $p = 0,002$).

Tabla 8. Parámetros de strain obtenidos por speckle tracking en ecocardiografía (2D-ST) según grupos.

	Casos (n=34)	Controles (n=20)	P
Strain rate sistólico VD	0,80 [0,70-1,00]	1,25 [1,00-1,50]	<0,001
Strain rate diastólico precoz VD	1,30 [1,00-1,50]	1,65 [1,37-1,85]	0,002
Strain rate diastólico tardío VD	0,60 [0,20-0,60]	1,00 [0,78-1,10]	<0,001
Strain global VD	18,40 [16,75-20,26]	23,57 [20,45-25,28]	<0,001
Strain rate sistólico VI*	0,87 [0,80-0,97]	1,00 [0,96-1,10]	0,004
Strain rate diastólico precoz VI*	1,47 [1,10-1,54]	1,70 [1,36-1,94]	0,020
Strain rate diastólico tardío VI*	0,53 [0,47-0,67]	0,63 [0,50-0,75]	0,442
Strain global VI	17,58 [15,12-18,80]	19,76 [18,11-21,97]	0,001

Las variables se presentan como mediana [rango intercuartílico]. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo.

*n=49 (29 casos, 20 controles).

5.2. Cambios en la geometría septal y análisis de los gradientes intraventriculares

Al analizar los cambios en la geometría septal, encontramos un índice de excentricidad diastólico significativamente superior en los pacientes con TdF respecto a los controles sanos (1,19 vs. 1,04; $p = 0,031$). El índice de excentricidad sistólico mostró una tendencia estadísticamente no significativa a ser superior en la TdFc (1,13 vs. 1,06; $p = 0,221$) (Figura 34).

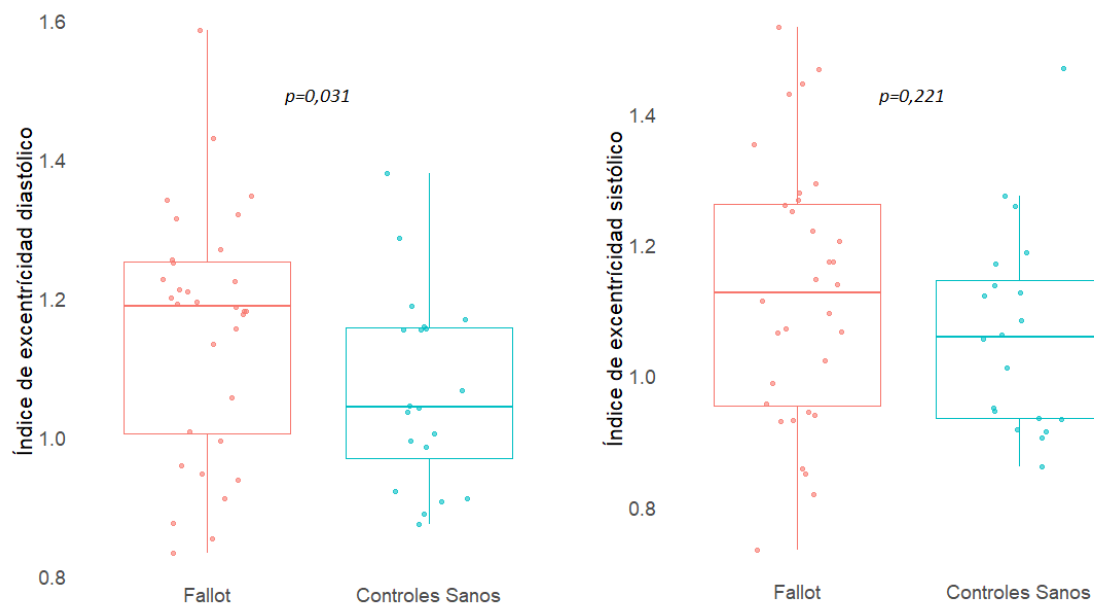


Figura 34. Gráfico de cajas del índice de excentricidad diastólico y sistólico en función del grupo.

Únicamente se observó una correlación significativa entre el índice de excentricidad sistólico y la relación E/e' tricúspide ($r = 0,31$; $p = 0,03$) (Figura 35). No hubo asociación entre ambos índices de excentricidad y la relación E/E' mitral (lateral y septal). Ninguno de los índices de excentricidad mostró correlación alguna con el VO_2/kg pico ($r < 0,20$; $p > 0,20$).

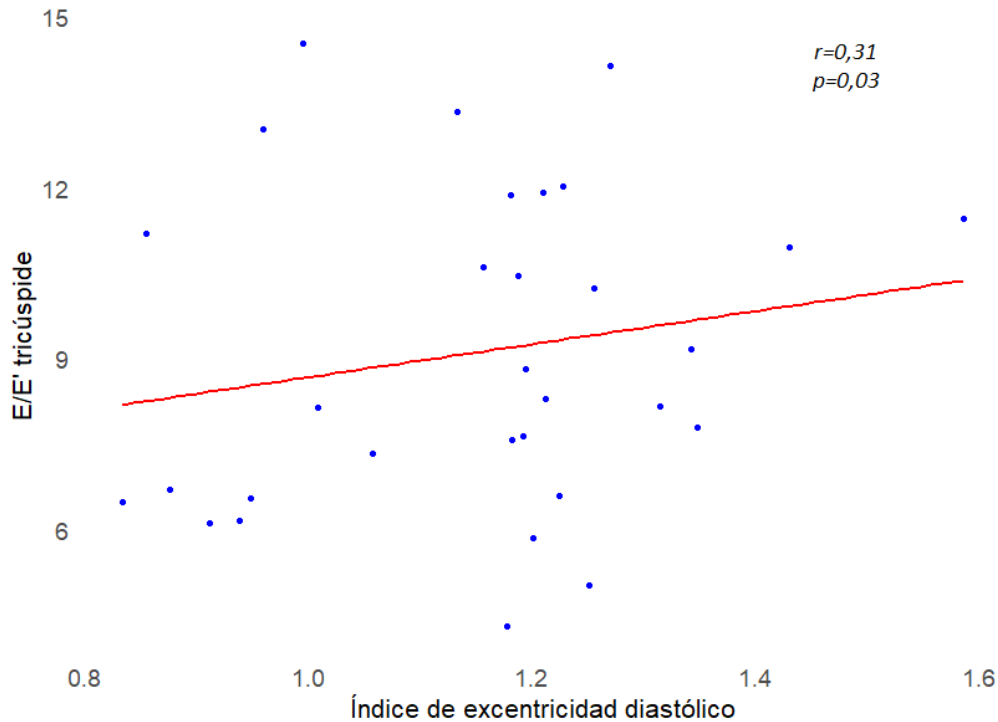


Figura 35. Gráfico de dispersión que muestra la relación entre el índice de excentricidad sistólico y la relación E/E' tricúspide.

El análisis del flujo sanguíneo mediante DCMM (Tabla 9 Figura 12) mostró que el gradiente de presión entre la AD y el VD que condiciona el llenado ventricular durante la fase precoz de la diástole es mayor en la cohorte de TdFc frente a la de los controles (Figura 36). Esto queda reflejado en el pico precoz TT (2,19 vs. 1,79 mm Hg, $p = 0,014$).

Tabla 9. Gradientes de llenado por Doppler Color Modo M.

	Casos (n=35)	Controles (n=20)	P
E transtricúspide	2,19 [1,85-2,92]	1,79 [1,36-2,16]	0,014
E intraventricular derecho	1,25 [0,95-1,81]	0,86 [0,56-1,09]	0,002
E transmitral	3,76 [3,05-4,67]	3,57 [3,19-3,97]	0,646
E intraventricular izquierdo	2,03 [1,46-3,04]	1,36 [1,04-1,69]	0,005
Iner. transtricúspide	2,19 [1,87-2,91]	1,81 [1,41-2,15]	0,033
Iner. intraventricular derecho	1,35 [0,99-1,90]	1,01 [0,65-1,31]	0,008
Iner. transmitral	3,82 [3,10-4,76]	3,58 [3,19-4,01]	0,660
Iner. intraventricular izquierdo	2,22 [1,40-2,72]	1,91 [1,40-2,14]	0,142
Conv. transtricúspide	0,01 [0; 0,06]	0,05 [0,01; 0,12]	0,039
Conv. intraventricular derecho	0,39 [0,20; 0,68]	0,45 [0,35; 0,66]	0,382
Conv. transmitral	0,05 [0; 0,25]	0,16 [0,18; 0,32]	0,646
Conv. intraventricular izquierdo	0,75 [0,38; 2,02]	1,07 [0,75; 1,62]	0,233

Las variables se presentan como mediana [rango intercuartílico], en valor absoluto. Iner: pico inercial. Conv: pico convectivo. E: pico durante el llenado precoz.

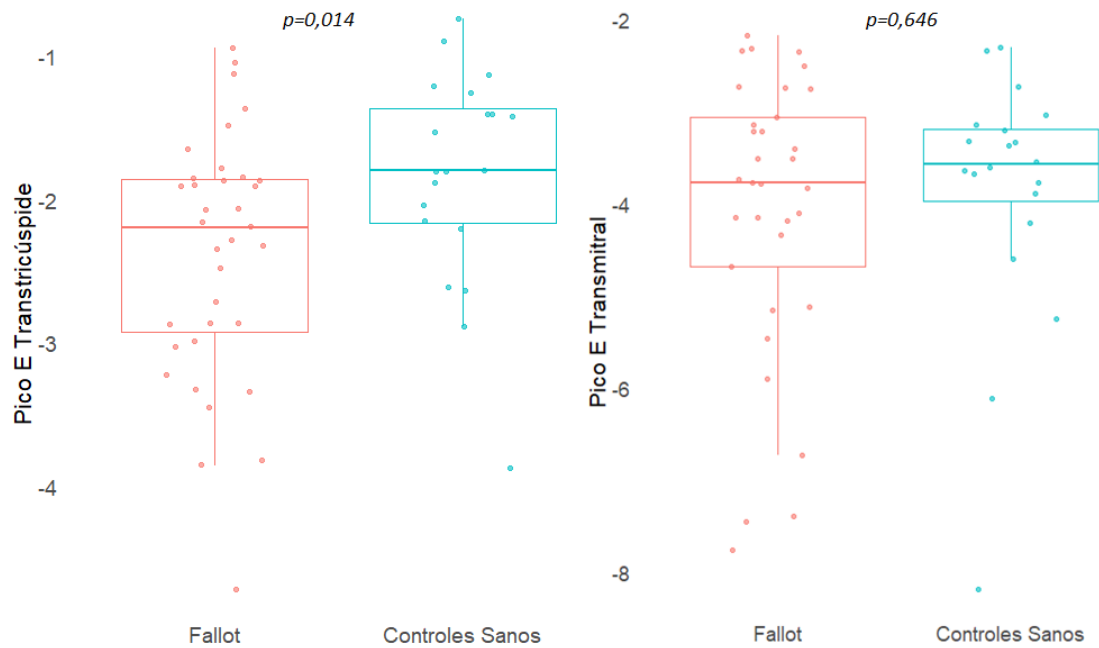


Figura 36. Comparación del pico E transtricúspide y transmitral por grupos. Las unidades se expresan en mm Hg.

El llenado ventricular derecho se debió fundamentalmente a las fuerzas inerciales del flujo TT (2,20 mm Hg), siendo el componente convectivo prácticamente nulo (0,01 mm Hg). Esta relación se mantiene constante tanto en sujetos sanos como en pacientes con TdFc, como queda reflejado en la Figura 37.

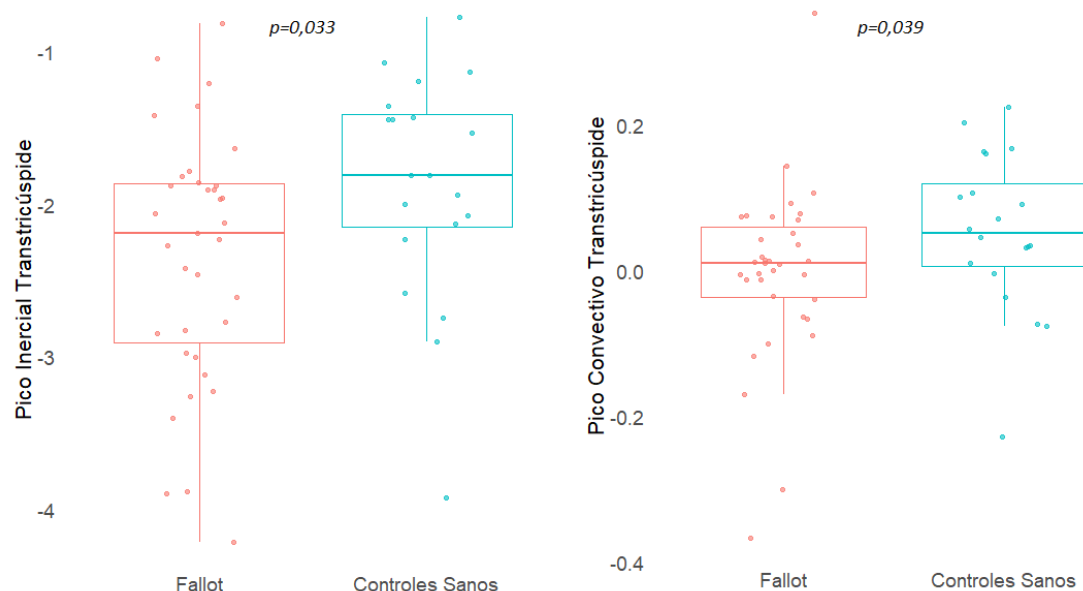


Figura 37. Desglose del flujo transtricúspide en sus componentes inercial y convectivo. Comparación por grupos.

No se objetivaron diferencias significativas respecto al llenado ventricular izquierdo precoz cuyo pico precoz TM fue similar (3,76 vs. 3,57 mm Hg; $p = 0,646$; Figura 38).

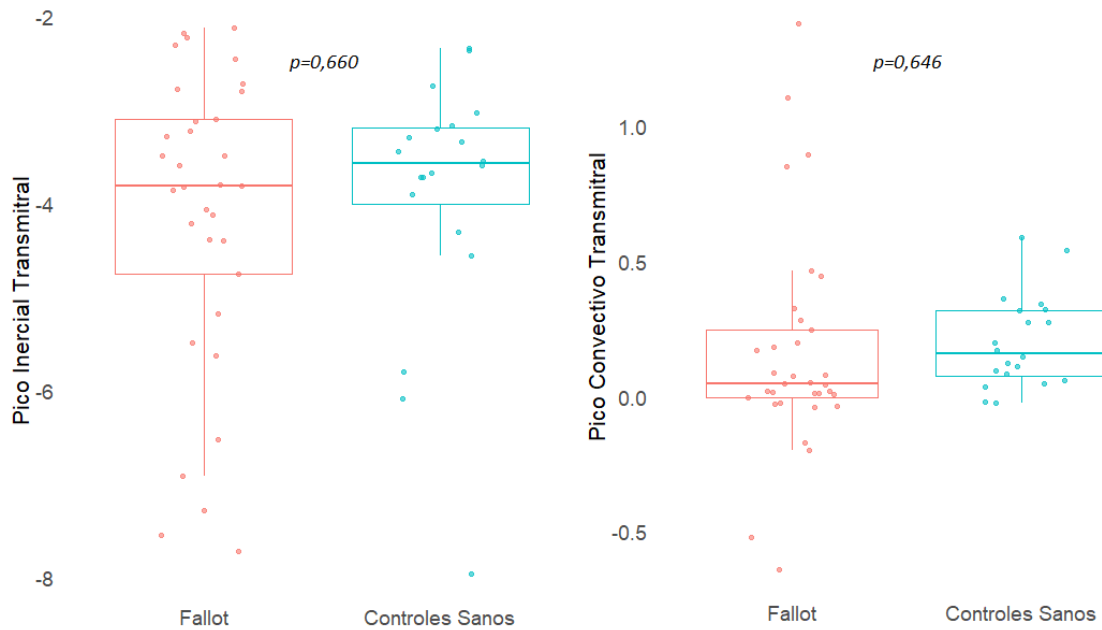


Figura 38. Desglose del flujo transmital en sus componentes inercial y convectivo. Comparación por grupos.

Cuando analizamos mediante DCMM el flujo intraventricular derecho, observamos una débil contribución de las fuerzas convectivas (0,43 mm Hg) en comparación con las halladas al analizar el flujo TT (0,02 mm Hg), como un pico positivo que se opone al componente inercial (pico negativo). Estos resultados se mantienen en el análisis por subgrupos (Figura 39).

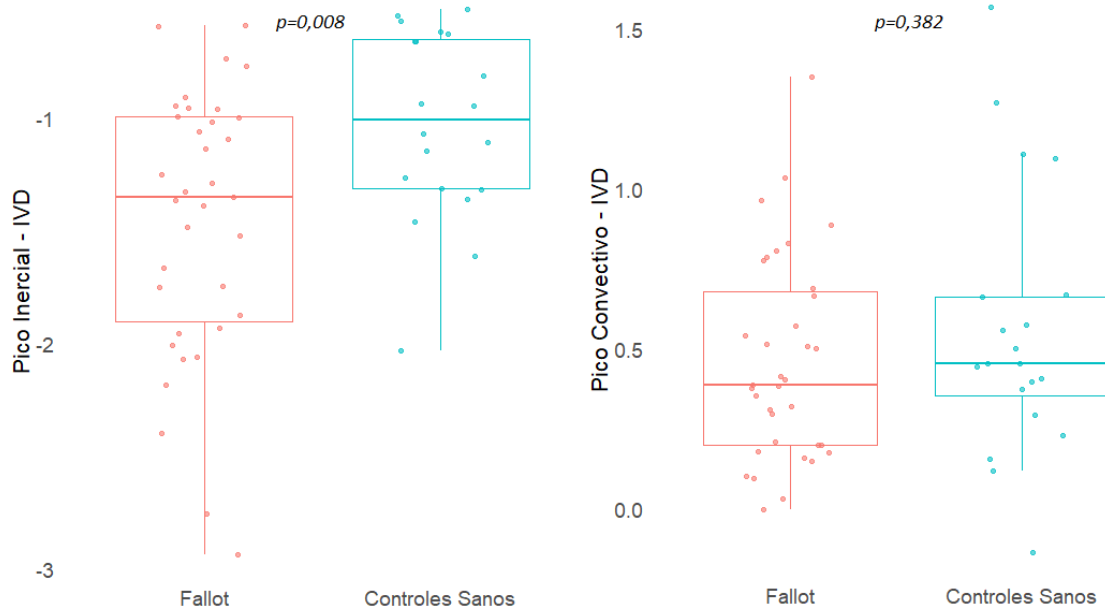


Figura 39. Desglose del flujo intraventricular derecho (IVD) en sus componentes inercial y convectivo. Comparación por grupos.

Al analizar el comportamiento del VD durante el esfuerzo mediante DCMM, observamos un marcado incremento del gradiente de presión TT en los pacientes con un pico E de 4,31 mm Hg (aumento del 97%). En los controles, el incremento fue del 59% con un gradiente de llenado precoz durante el esfuerzo de 2,84 mm Hg. El incremento descrito fue a expensas de un componente puramente inercial.

5.3. Parámetros determinantes de la capacidad funcional

La cohorte de TdFc alcanzó una menor carga en la prueba de esfuerzo en cicloergómetro con una potencia media de 167,5 vs. 136,5 W ($p < 0,001$). Los resultados (Tabla 10) muestran una menor capacidad funcional en los pacientes con TdFc (VO_2/kg de 19,6 frente a 29,2 ml/kg/min (VO_{2T} 59,8% vs. 81,3%; $p < 0,001$). Asimismo, los pacientes con TdFc presentaron un mayor VCO_2 slope (29,6 vs. 25,4; $p < 0,001$), lo que evidencia una peor eficiencia ventilatoria en esta cohorte (Figura 40). No hubo diferencias significativas en el pulso de oxígeno (10,6 vs. 12,8; $p = 0,185$) aunque sí alcanzaron una frecuencia cardíaca máxima mayor los sujetos sanos (149 vs. 172 lpm; $p < 0,001$).

Tabla 10. Prueba de esfuerzo según grupos.

	Casos (n=34)	Controles (n=20)	P
VO ₂ /kg (ml/kg/min)	19,6 [16,7-26,0]	29,2 [27,7-31,5]	<0,001
VO ₂ T (%predicho)	59,8 [50,5-70,3]	81,3 [71,1-87,1]	<0,001
RER	1,15 [1,11-1,20]	1,21 [1,16-1,31]	0,007
Carga (W)	125,0 [100,0-150,0]	175,0 [150,0-200,0]	0,007
VO ₂ (ml/min)	1485 [1012-1962]	1935 [1550-2272]	0,005
VCO ₂ (ml/min)	1660 [1202-2178]	2175 [1982-2715]	0,001
Pulso O ₂ (ml/latido)	10,6 [7,5-12,8]	12,8 [9,5-13,2]	0,185
FC máxima (lpm)	149,0 [134,0-164,0]	172,0 [160,0-179,0]	<0,001
FR máxima (rpm)	38,0 [34,0-45,8]	38,0 [33,0-42,0]	0,489
VE (l/min)	57,5 [42,2-72,8]	71,0 [61,8-84,2]	0,015
VE/ VO ₂	38,5 [34,4-43,4]	39,8 [35,2-42,2]	0,900
VE/ VCO ₂	34,6 [32,3-37,0]	34,6 [31,8-39,2]	0,986
VCO ₂ slope	29,1 [27,0-32,0]	24,9 [24,-26,7]	<0,001

Las variables se presentan como mediana [rango intercuartílico]. FC: frecuencia cardiaca. FR: frecuencia respiratoria. VE: ventilación.

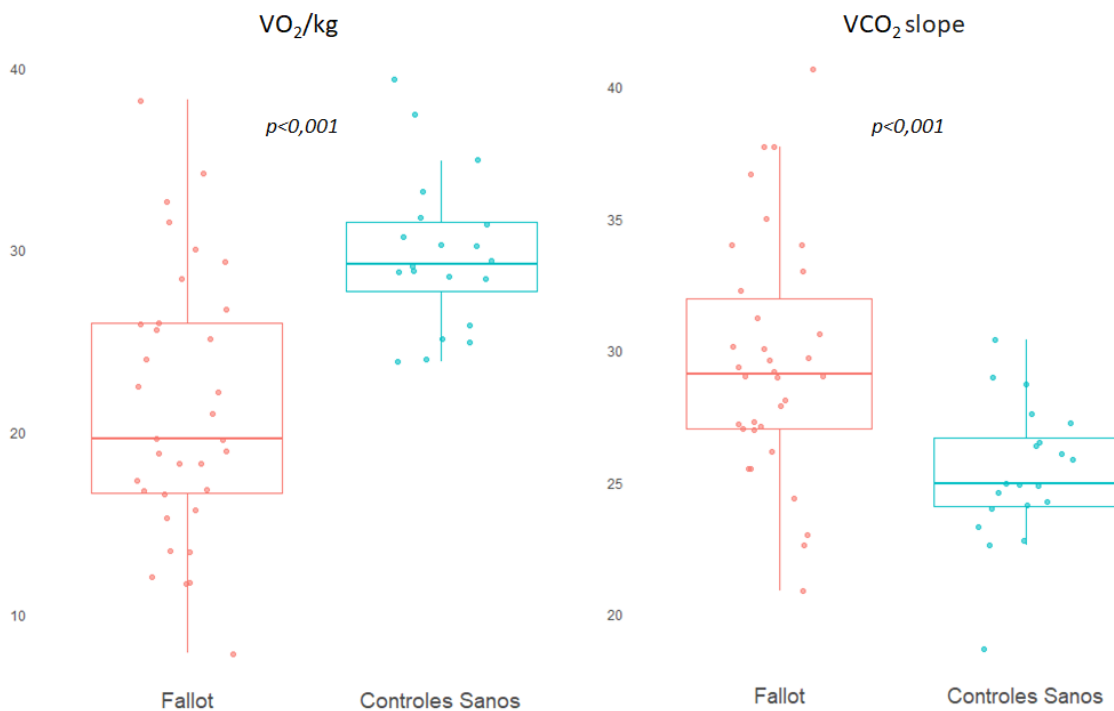


Figura 40. Gráficos de cajas del consumo de oxígeno ajustado por peso en ml/kg/min (izquierda) y VCO₂ slope (derecha) en función del grupo.

La **Tabla 11** recoge las variables que mostraron una correlación significativa con el consumo VO₂/kg en el análisis univariado de la cohorte Fallot.

Tabla 11. Análisis de correlación con el consumo pico de oxígeno ajustado por peso, VO_2/kg , en la cohorte Fallot.

	r	p
Edad	-0,497	0,003
Onda A llenado mitral	-0,508	0,002
Relación E/A del llenado mitral	0,344	0,046
Onda E' Doppler tisular mitral lateral	0,498	0,006
Onda E' Doppler tisular mitral septal	0,639	<0,001
Relación E mitral/E' septal	-0,594	0,001
Relación E/A del llenado tricúspide	0,367	0,033
Relación TAPSE/gradiente de presión VD-AD	0,389	0,031
Strain global longitudinal del VI	-0,445	0,015
Volumen indexado telediastólico del VI	0,386	0,027
Fracción de regurgitación pulmonar	-0,463	0,009
Fracción de eyección VD corregida*	0,376	0,045
Pico convectivo intraventricular derecho (DCMM)	0,445	0,008

Los datos se expresan como mediana [rango intercuartílico]. r: coeficiente de correlación de Spearman. VD: ventrículo derecho. AD: aurícula derecha. VI: ventrículo izquierdo. DCMM: Doppler color modo M. *Según Ta et al.¹⁹²

Mediante imputación multivariable (“*Predictive mean matching*”), se crearon 25 subconjuntos de datos y se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple, utilizando los predictores que habían mostrado correlación significativa y sentido clínico. El modelo final mostró un coeficiente de determinación ajustado (R^2) de 0,72. Los predictores independientes del VO_2 pico ajustado por peso se recogen en la **Tabla 12**, y Figura 41.

Tabla 12. Regresión lineal múltiple por pasos hacia atrás con los predictores finales del modelo. Variable dependiente consumo pico de oxígeno ajustado por peso, VO_2/kg .

	Coficiente	Error estándar	p
Edad	-0,178	5,170	<0,001
Sexo masculino	4,813	0,089	0,045
E/A tricúspide	2,921	1,337	0,029
E/A mitral	3,790	1,745	0,045
E/E' septal	-0,644	0,252	0,011

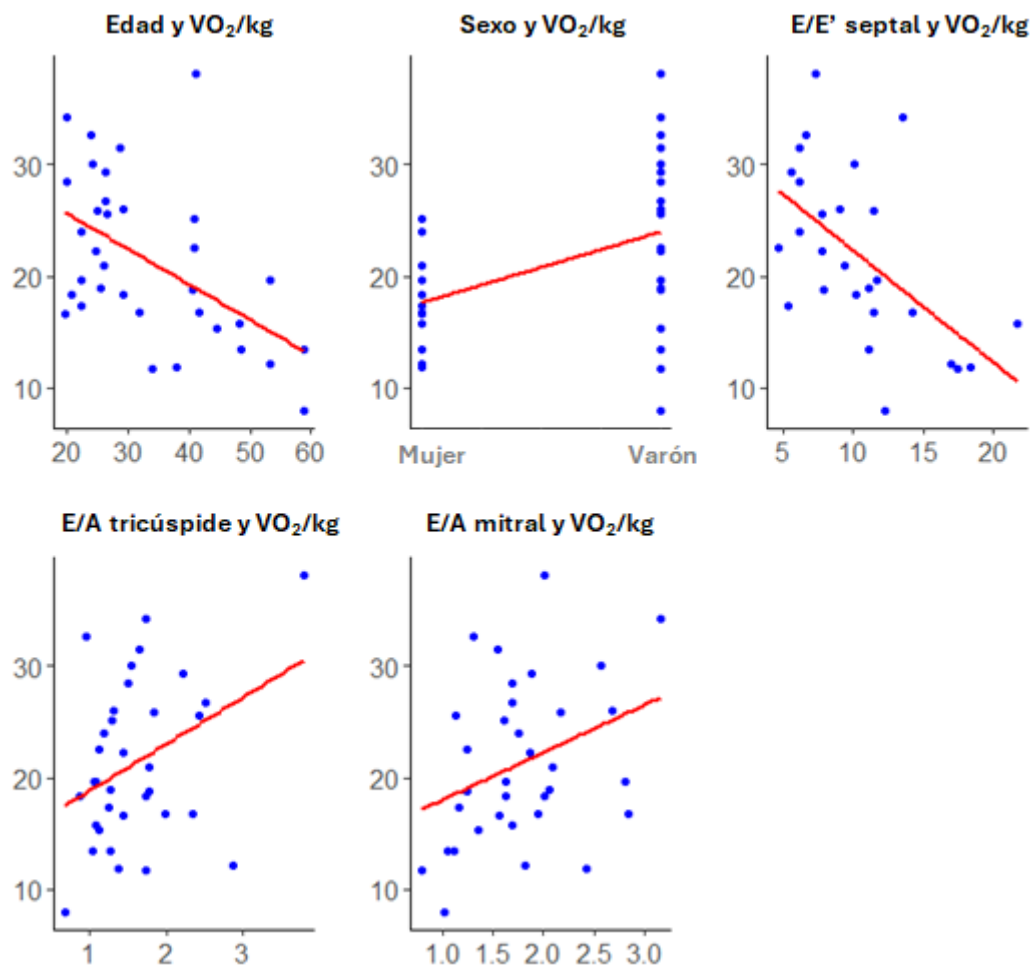


Figura 41. Relación de cada predictor independiente con VO_2/kg .

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad, repitiendo el modelo de regresión lineal múltiple previo con aquellos sujetos que tenían valores completos, sin realizar imputación de datos. Se mantuvieron los mismos predictores finales, junto con la fracción de regurgitación pulmonar que mostró un coeficiente cercano a cero ($b = 0,1$; $p = 0,04$).

El análisis mediante el factor de inflación de la varianza descartó colinealidad significativa con un FIV medio de 1,81 (**Tabla 13**). Asimismo, no se objetivó heterocedasticidad significativa mediante la prueba de Breusch-Pagan ($X^2 1,12$; $p = 0,29$).

Tabla 13. Análisis de colinealidad mediante el factor de inflación de la varianza (FIV).

	FIV	1/FIV
Sexo	1,27	0,951
E/A tricúspide	1,12	0,892
Edad	1,21	0,825
Control sano	1,44	0,695
E/E' septal	1,66	0,603

Por otro lado, se llevó a cabo un análisis de los residuales del modelo que cumplieron el supuesto de normalidad según la prueba de Shapiro-Wilk ($p = 0,393$), como se puede apreciar en la Figura 42.

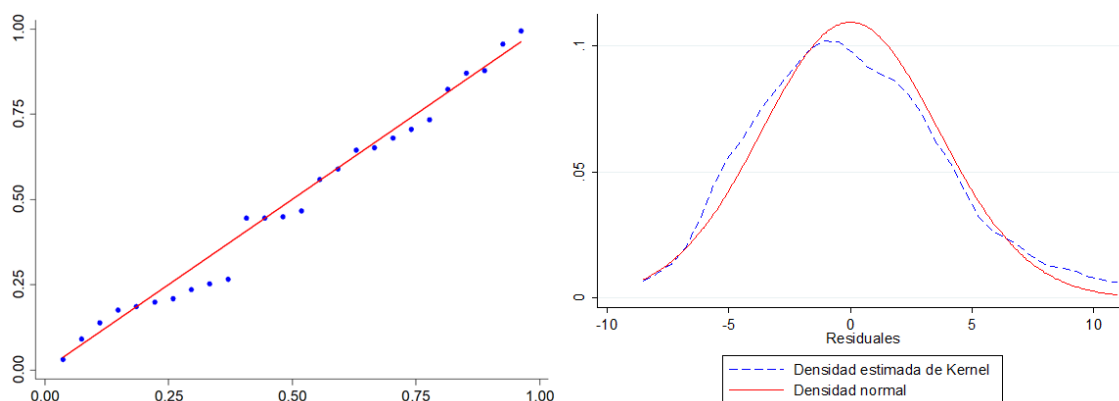


Figura 42. Análisis de los residuales del modelo mediante un gráfico N-N (izquierda) y distribución de Kernel (derecha).

De igual manera, se estudiaron los residuales externamente estudentizados en los que únicamente se objetivó una desviación absoluta significativa, superior a 2,5 (Figura 43). Se repitió el análisis excluyendo al sujeto que presentaba dicha desviación, consiguiéndose los mismos resultados.

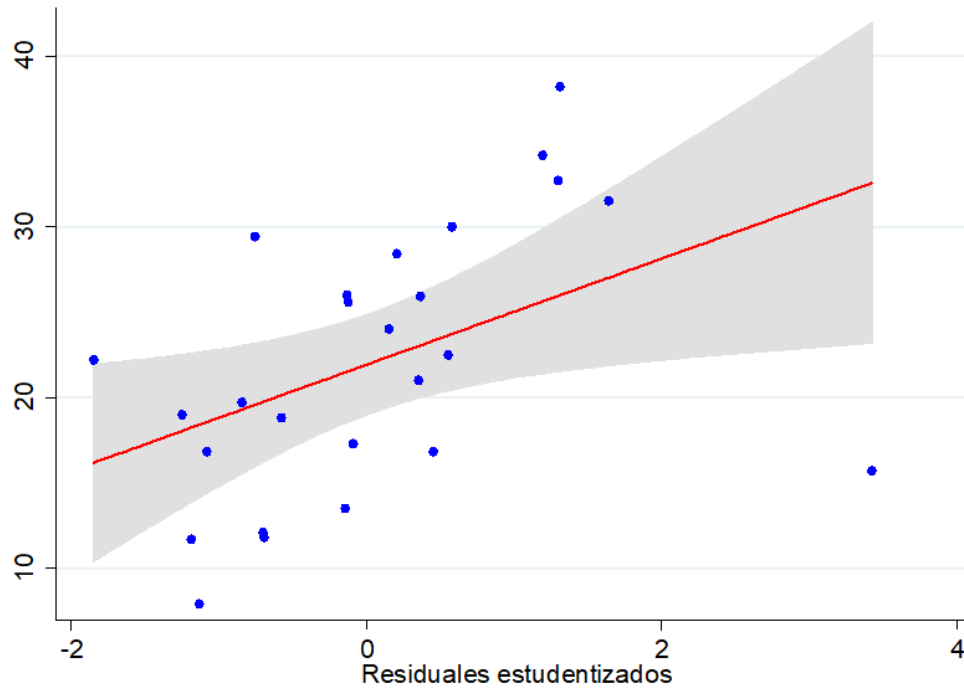


Figura 43. Análisis de los residuales estudentizados.

A continuación, se muestran las predicciones globales del modelo imputado y las del análisis de sensibilidad (Figura 44):

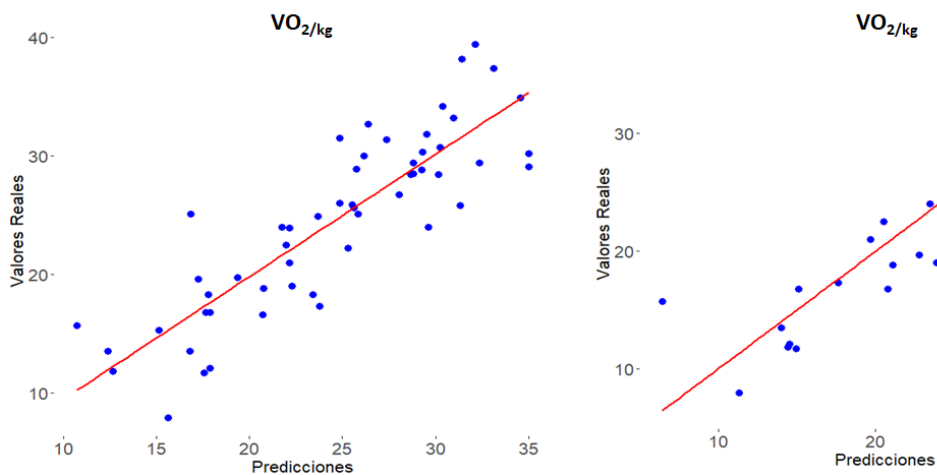


Figura 44. Predicción global con el modelo imputado (izquierda) y datos no imputados (derecha).

Por último, se repitió el análisis de regresión lineal por pasos hacia atrás incluyendo a todos los sujetos del estudio (cohorte Fallot y controles sanos). Los predictores

independientes finales asociados al VO_2/kg pico fueron: la edad ($b = -0,24$; $p = 0,002$), el sexo masculino ($b = 3,84$; $p = 0,009$), ser control sano ($b = 4,85$; $p = 0,004$), relación E/A del llenado tricúspide ($b = 3,47$; $p = 0,005$) y ratio E/E' septal del Doppler tisular mitral ($b = -0,52$; $p = 0,015$). Este modelo presentó un buen ajuste, se descartó colinealidad significativa (FIV medio de 1,31) y heterocedasticidad (X^2 0,02; $p = 0,88$). Los residuales cumplieron el supuesto de normalidad según la prueba de Shapiro-Wilk ($p = 0,39$).

5.4. Pacientes sometidos a reemplazo valvular pulmonar durante el estudio

Cinco de los pacientes con TdFc incluidos en el estudio se sometieron a reemplazo valvular por IP severa: 4 quirúrgicos (Carpentier Edwards Magna) y 1 percutáneo (Edwards Sapien 3). La mediana de edad fue 38 años y 2 eran mujeres. Todos los pacientes completaron el seguimiento. Globalmente, la mediana del VO_2/kg pico aumentó de 11,8 a 14,0 ml/kg/min ($p = 0,893$). La evolución intrasujeto a 6 meses se muestra en la Figura 45. Dos (40%) de los pacientes intervenidos incrementaron el VO_2/kg pico, el resto empeoró el resultado previo; en tres (60%) de los casos el VCO_2 slope aumentó discretamente y en los otros dos se redujo.

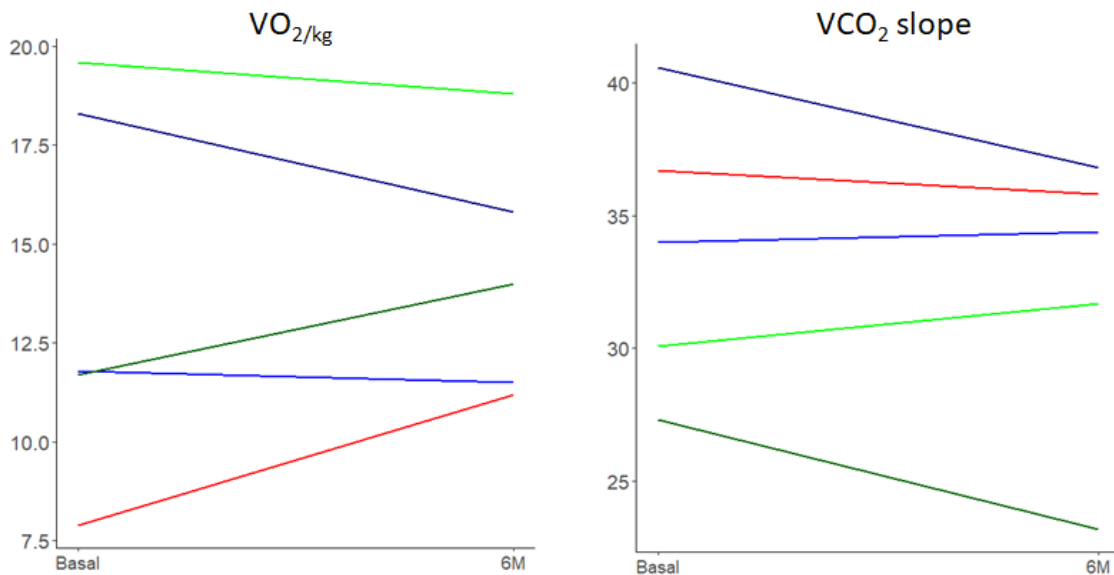


Figura 45. Evolución del VO_2/kg y del VCO_2 slope en los sujetos intervenidos.

Respecto al impacto en los parámetros ecocardiográficos (**Tabla 14**), la corrección de la IP supuso una reducción significativa en el área del VD, tanto diastólica (25,2 vs. 18,7 cm^2 ; $p = 0,01$) como sistólica (13,5 vs. 9,1 cm^2 ; $p = 0,01$). El área de la AD también se redujo, aunque no alcanzó la significación estadística (18,8 vs. 15,3 cm^2 ; $p = 0,18$). El índice de excentricidad diastólico no cambió significativamente (1,18 vs. 1,20; $p = 0,46$). El acortamiento de área fraccional aumentó de 0,48 a 0,51 ($p = 0,46$) y la excursión sistólica del anillo tricúspide (TAPSE) disminuyó ligeramente (14 a 12,7 mm, $p = 0,60$).

Tabla 14. Parámetros ecocardiográficos: medidas basales y a 6 meses.

	Basal	6 meses	P
Diámetro telediastólico VI (cm)	4,42 [4,09-4,71]	4,60 [4,32-4,65]	0,917
Septo interventricular (mm)	11,0 [10,4-11,4]	9,13 [8,94-11,5]	0,009
Índice de excentricidad diastólico	1,18 [0,94-1,23]	1,20 [1,17-1,27]	0,462
Índice de excentricidad sistólico	1,07 [0,95-1,10]	1,11 [1,03-1,21]	0,462
Diámetro basal VD (cm)	4,28 [4,24-5,09]	3,81 [3,71-4,38]	0,175
Área VD en diástole (cm ²)	25,2 [24,7-31,3]	18,7 [18,3-19,1]	0,014
Área VD en sístole (cm ²)	13,5 [12,9-15,5]	9,1 [8,5-9,7]	0,014
Acortamiento de área VD	0,45 [0,37-0,53]	0,50 [0,42-0,57]	0,118
TAPSE (mm)	14,0 [13,3-14,6]	12,7 [12,0-14,1]	0,602
Área de la AI (cm ²)	16,7 [13,0-20,8]	13,0 [10,5-16,5]	0,462
Área de la AD (cm ²)	18,8 [17,2-20,6]	15,3 [14,6-17,0]	0,175
VCI máxima (mm)	12,2 [11,2-16,8]	12,3 [10,6-14,0]	0,564

Las variables se presentan como mediana [rango intercuartílico].

Los parámetros hemodinámicos medidos por ETT se recogen la **Tabla 15**. 3 pacientes (60%) presentaban DD de VD antes y después de la intervención por evaluación multiparamétrica (punto corte E/E' de 10). La velocidad de la onda E tricúspide medida por Doppler aumentó en todos los pacientes, pasando de 51,0 a 70,2 cm/s (p = 0,047).

Tabla 15. Parámetros hemodinámicos por Doppler: medidas basales y a 6 meses.

	Basal	6 meses	P
Llenado E mitral (cm/s)	68,4 [66,3-84,6]	83,7 [72,9-88,6]	0,347
Llenado A mitral (cm/s)	53,5 [45,3-63,1]	53,3 [44,2-67,8]	1,000
Relación E/A llenado mitral	1,62 [1,01-1,63]	1,59 [1,35-1,75]	1,000
TD mitral (ms)	217 [167-223]	173 [171-180]	0,624
E' lateral mitral (cm/s)*	12,6 [12,6-12,7]	11,8 [10,8-12,3]	0,180
A' lateral mitral (cm/s)*	5,99 [4,55-6,85]	6,00 [6,00-7,00]	0,653
S' lateral mitral (cm/s)*	5,83 [4,43-6,93]	7,0 [5,0-7,0]	0,653
Relación E/E' lateral*	5,26 [4,63-6,31]	7,53 [5,95-7,75]	0,180
E' septal mitral (cm/s)*	5,11 [4,00-5,25]	5,87 [4,17-6,46]	0,297
A' septal mitral (cm/s)*	6,42 [4,64-8,24]	6,76 [6,47-8,14]	0,456
S' septal mitral (cm/s)*	8,80 [6,44-9,51]	6,86 [6,74-9,21]	0,881
Relación E/E' septal*	17,5 [14,9-18,0]	12,6 [12,1-21,3]	0,881
Llenado E tricúspide (cm/s)	51,0 [34,7-53,4]	70,2 [58,7-80,0]	0,047
Llenado A tricúspide (cm/s)	39,8 [39,1-47,8]	46,5 [45,2-48,3]	0,754
Relación E/A llenado tricúspide	1,06 [0,87-1,37]	1,51 [1,18-1,93]	0,117
TD tricúspide (ms)	207 [162-238]	197 [173-210]	0,754
E' tricúspide (cm/s)	10,8 [7,83-11,1]	7,48 [12,2-16,1]	0,117
A' tricúspide (cm/s)	6,36 [6,03-8,00]	6,30 [5,88-7,05]	0,754
S' tricúspide (cm/s)	9,97 [5,32-10,2]	6,57 [5,42-7,21]	0,465
Relación E/E' tricúspide	14,0 [13,3-14,6]	12,7 [12,0-14,1]	0,602
Índice de TEI izquierdo	0,59 [0,47-0,63]	0,48 [0,37-0,60]	0,602
Índice de TEI derecho	0,46 [0,44-0,65]	0,44 [0,32-0,54]	0,456
Gradiente VD-AD (mm Hg)	25,3 [21,1-37,8]	21,0 [15,5-62,7]	0,724

Las variables se presentan como mediana [rango intercuartílico]. *n=4.

5.4.1. Evolución de los gradientes intracardiacos posintervención

El análisis de los gradientes intracardiacos mediante DCMM mostró una reducción leve, no significativa, en el gradiente de presión del llenado TT medido mediante el pico E (2,32 vs. 1,96 mm Hg; $p = 0,917$). Cuando analizamos el flujo intraventricular derecho, observamos un comportamiento variable de las fuerzas inerciales con un incremento en 3 sujetos y una reducción marcada en 2. El componente convectivo mostró un aumento claro en 3 sujetos y se mantuvo débilmente positivo en los otros 2. La evolución intrasujeto se refleja en la Figura 46.

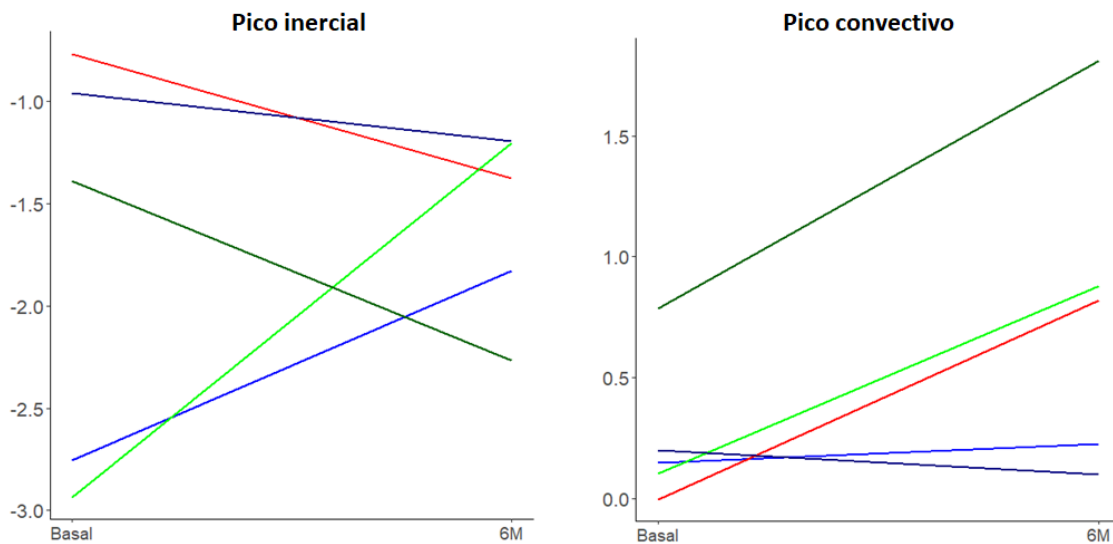


Figura 46. Evolución intrasujeto del flujo intraventricular derecho.

6. DISCUSIÓN

En la actualidad, la TdFc es una de las CC más prevalentes en la edad adulta y la indicación de la corrección de las lesiones residuales depende en gran medida de la capacidad de esfuerzo de los pacientes. En este contexto, la valoración de la función del VD es crucial, no sólo en términos de capacidad contráctil sino también en la evaluación de la función diastólica, clave en la adaptación del retorno venoso sistémico y en el incremento del gasto cardiaco con el esfuerzo.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la valoración de la diástole ventricular es compleja, las curvas de presión-volumen constituyen la técnica de referencia para determinar las propiedades diastólicas de las cámaras cardiacas y, si bien las limitaciones de la ecocardiografía Doppler para la estimación de la función diastólica cardiaca y las presiones de llenado se han puesto de manifiesto en numerosos contextos clínicos, en el momento actual es la única aproximación no invasiva disponible en la práctica clínica.¹³⁹

En las cámaras cardiacas derechas, la elevación de la presión de la AD constituye el signo más precoz de fallo de VD y determina los síntomas y el pronóstico de muchas enfermedades cardiovasculares.^{215,216} Para su estimación se han propuesto diferentes índices como son el diámetro de la VCI, tamaño de la AD y la relación E/A transtricúspide.¹⁰² Sin embargo, estos parámetros han demostrado ser inexactos en ciertos escenarios clínicos.^{104,217} Se ha utilizado también la relación E/E' del anillo tricúspide como parámetro subrogado de la presión de llenado ventricular.^{152,154} Estas recomendaciones se basan en la hipótesis de que el llenado precoz depende exclusivamente de los efectos de la presión de la AD y del grado de despresurización del VD, asumiendo una reducción en la velocidad del anillo tricúspide cuando la relajación está alterada. Con el mismo razonamiento, se ha estudiado el SR diastólico precoz como subrogado de la relajación del VD y la ratio de la velocidad tricúspide del llenado precoz y el SR diastólico precoz (E_t/SR_e) como indicador de la presión de llenado VD.^{130,218} Sin embargo, recientemente hemos evidenciado en un estudio experimental de nuestro grupo una ausencia de correlación de estos índices con la presión en la AD.¹³⁹ A pesar

de sus limitaciones, se desconoce el impacto de estos parámetros en la predicción de la capacidad funcional de los pacientes con TdFc.

Adicionalmente, la ecocardiografía Doppler proporciona la posibilidad de valorar los patrones de flujo intracardiaco, permitiendo medir los gradientes de presión del llenado ventricular y valorar los componentes del flujo que determinan el llenado de las cavidades cardiacas. Esta aproximación, aunque no estandarizada en la práctica clínica, aporta información fisiológica muy valiosa en la comprensión de la función diastólica ventricular.

En el presente trabajo se presentan los resultados del análisis de la función diastólica mediante ecocardiografía Doppler, incluyendo la valoración de los gradientes de presión del llenado ventricular, en una cohorte de pacientes con TdFc, comparándola con controles sanos emparejados y evaluando la repercusión sobre la capacidad funcional cuantificada de forma objetiva. Los principales hallazgos con respecto a la caracterización de la DD, la capacidad funcional y la relación entre ambos, se discutirán en los siguientes apartados.

6.1. Disfunción diastólica en pacientes con TdFc

Atendiendo a la definición clásica y ampliamente utilizada de la DD del VD en pacientes con TdFc,¹⁶¹ cuantificada mediante la presencia de FDAP, uno de cada cuatro pacientes de nuestra cohorte mostró un “patrón restrictivo”. Esta cifra es algo inferior a las recogidas en la literatura, donde hay descrita una prevalencia variable de este patrón, que oscila entre el 28% y el 67% en las diferentes series publicadas.^{159,164,189,190} Son múltiples los factores que puede influir en esta horquilla tan amplia de prevalencia de FDAP. En primer lugar, no todos los grupos han utilizado los mismos criterios para diagnosticar este “patrón restrictivo”, la menor prevalencia en nuestra serie puede explicarse porque hemos empleado la definición más estricta de dicho patrón, según la cual debe apreciarse la presencia de FDAP en 5 latidos consecutivos durante todo el ciclo respiratorio (inspiración y espiración). Por otro lado, la edad a la que se sometieron los pacientes a la cirugía reparadora (antes o después del primer año), así como el tipo de técnica (preservación del anillo pulmonar) y cuidados posoperatorios empleados según la década de intervención, puede influir en estos resultados según la evidencia reportada en la literatura. Sin embargo, utilizando un punto de corte las cirugías realizadas a partir de 1980 (utilizado en otras series como marcador del cambio en la técnica quirúrgica y del momento de indicación, que pasa a ser más precoz, durante el primer año de vida), no hemos observado diferencias significativas en la prevalencia del “patrón restrictivo” en sujetos intervenidos antes o después de 1980 (44% vs 27%, $p = 0,42$).

Por otro lado, cabe destacar que en nuestro estudio no se detectaron diferencias significativas en el VO_2 pico en función de la presencia del “patrón restrictivo”. En la literatura se han descrito resultados dispares en cuanto a esta relación. Por un lado, encontramos varias cohortes con resultados similares a los nuestros,^{163,166,167} en una de las cuales los pacientes recibieron un abordaje quirúrgico muy similar al de nuestro estudio, aunque la media de edad fue menor pues incluía también pacientes pediátricos.¹⁶³ En contraposición, hay dos trabajos en los que se encontró un VO_2 pico menor en los pacientes con FDAP, uno de ellos en adultos intervenidos antes de 1980¹⁶⁰ y otro más reciente con pacientes intervenidos en el primer año de vida y más jóvenes

(media de edad de 17 años).¹⁸⁹ Esta aparente discordancia entre los resultados de las series publicadas se ha intentado explicar describiendo la existencia de diferentes fenotipos de “patrón restrictivo”. Por un lado, tendríamos a los pacientes clásicamente descritos en los estudios de los años 90 en los que predominan sujetos pediátricos que recibían una cirugía de reparación completa “tardía” propia de esta era y cuyos ventrículos eran pequeños y rígidos. Este “verdadero” fenotipo restrictivo protegería a los pacientes del desarrollo de IP, evitando la sobrecarga de volumen y mejorando el gasto cardiaco anterógrado, lo que finalmente se traduciría en una mayor capacidad funcional. Este patrón habitualmente desaparecería en el seguimiento tras la reparación inicial, aunque un subgrupo de pacientes lo mantendría a medio plazo. Por otro lado, tendríamos un fenotipo completamente diferente en el que la presencia de FDAP no traduciría una auténtica fisiología restrictiva, entendida como una relación E/A tricúspide >2 con un tiempo de desaceleración <120 ms, en la mayoría de los casos. Estos pacientes presentarían VD “grandes” y remodelados (volumen > 170 ml/m²) como consecuencia de la progresión de la IP.¹⁶⁸ Este fenotipo se ha observado sobre todo en sujetos intervenidos en la era moderna, y se ha relacionado con un peor VO₂ pico y mayor riesgo de eventos adversos en el seguimiento.¹⁶⁹ Sin embargo, en este sentido, nuestros pacientes con “patrón restrictivo” mostraron un fenotipo de VD “grande” con una mediana de volumen telediastólico indexado fue de 167 ml/m², pese a lo cual no hemos encontrado asociación entre FDAP y el VO₂ pico. Estos hallazgos sugieren que este parámetro no parece ser un buen predictor de la capacidad funcional o, al menos, no es generalizable.

Por otro lado, a pesar de que algunas series pediátricas^{163,189} han mostrado un mayor porcentaje de IP significativa en los pacientes con FDAP, existen resultados discrepantes con otras series tanto en pacientes adultos¹⁶⁶ como pediátricos.¹⁶⁷ En nuestra cohorte, tampoco hubo diferencias significativas en el porcentaje de IP.

Además, en nuestra serie, la presencia de FDAP no se asoció con parámetros restrictivos clásicos del flujo TT (relación E/A, tiempo de desaceleración onda E) ni con datos indirectos de presiones aumentadas en la AD (E/E' tricúspide, dilatación de VCI).

Tampoco hubo diferencias significativas en el gradiente de presión VD-AD. Estos hallazgos están en consonancia con los descritos previamente en la literatura.^{163,169}

Dadas las limitaciones comentadas del FDAP como parámetro único a la hora de clasificar de forma adecuada a los pacientes con DD del VD, en nuestro trabajo decidimos realizar una evaluación multiparamétrica acorde a las recomendaciones de las guías de cuantificación por ecocardiografía,^{102,104} categorizando la cohorte de pacientes con TdFc en 2 grupos en función de la presencia de DD según dichos criterios. Como resultado encontramos una elevada prevalencia de DD del VD, de casi el 90%, pero que no se asoció con una reducción de la capacidad funcional. Esto puede deberse a que el principal determinante que clasificó a los pacientes en el grupo de DD fue la relación E/E' tricúspide, cuyo punto de corte recomendado según las guías es de 6.¹⁰² Sin embargo, dicho punto de corte se basa en estudios clásicos con poblaciones heterogéneas que muestra una especificidad limitada (73%) para detectar una presión de la AD superior a 10 mm Hg¹⁵¹ con lo que se produce un sobrediagnóstico de DD. Esta clasificación errónea de los pacientes puede haber influido en la ausencia de relación entre la DD y el consumo de oxígeno. En pacientes trasplantados cardiacos se ha sugerido utilizar un punto de corte de 8 pues presentaba una mayor especificidad.¹⁵² De hecho, en nuestra serie, el punto de corte que mejor discriminó un VO₂/kg pico muy reducido (<14 ml/kg/min), típico de pacientes con afectación cardiaca avanzada, fue un ratio E/E' tricúspide de 9,8 con una especificidad del 81%. Estos datos sugieren que el valor recomendado por las guías de práctica clínica probablemente no sea adecuado en este subgrupo de pacientes con TdFc.

De la misma forma, se evaluó también la presencia de DD del VI mediante abordaje multiparamétrico.¹⁴⁰ Entre los pacientes con TdFc, en torno a un tercio presentaron DD, lo que sí se relacionó de forma significativa con el VO₂ pico (15,7 vs. 25,1 ml/kg/min; p = 0,001). Estos resultados son similares a los recogidos en la literatura.¹⁵⁶

De forma más pormenorizada, respecto a los parámetros de función diastólica evaluados por Doppler, el llenado TT de pacientes con TdFc mostró una relación E/A tricúspide significativamente inferior respecto a los controles sanos, a expensas de una

reducción en la velocidad de llenado rápido (onda E: 54,3 vs. 63,6 cm/s; $p = 0,039$). Esta disminución de la velocidad de la onda E parece estar influida de forma importante por la presencia de IP, correlacionando significativamente ambos parámetros en nuestra serie ($r = -0,5$; $p = 0,004$); esto es debido a que el llenado ventricular derecho desde la AD estaría enlentecido por la interferencia del flujo de regurgitación pulmonar. De esta forma, al ajustar por la presencia de IP, no se observan diferencias significativas en la velocidad E tricúspide (ni en la relación E/A) entre ambos grupos. Además, se objetivó una presión estimada de la AD más elevada en los pacientes respecto a los controles (8 vs. 3 mm Hg; $p = 0,006$). Esta estimación indirecta de la presión de la AD se realizó utilizando el diámetro máximo y colapso inspiratorio de la VCI. Sin embargo, el diámetro máximo de la VCI fue similar entre ambos grupos, ya que las diferencias observadas en la presión de la AD fueron debidas al diferente índice de colapsabilidad de la VCI. El menor colapso inspiratorio de esta en los pacientes con TdFc supuso una presión estimada superior. Sin embargo, este método presenta importantes limitaciones a la hora de discriminar de manera adecuada presiones auriculares ligeramente elevadas (5-15 mm Hg), especialmente en pacientes con VCI no dilatada, como es el caso de nuestra cohorte con TdFc, donde sólo un 14,3% presentaron un diámetro superior a 20 mm.¹⁵⁰

La evaluación indirecta de la presión de llenado de ambas cámaras ventriculares mediante la relación E/E' del Doppler tisular fue significativamente superior en los sujetos con TdFc, independientemente de la presencia o no de regurgitación pulmonar (E/E' tricúspide: 8,6 vs. 5, $p < 0,001$; E/E' mitral lateral: 5,7 vs. 4,2, $p = 0,001$; E/E' mitral septal 10,1 vs. 5,4, $p < 0,001$). Es interesante destacar que la mediana de las ratios E/E' de ambos ventrículos en la cohorte de pacientes fue superior al valor máximo en los controles sanos, lo que parece indicar una elevada prevalencia de DD en estos pacientes.

Respecto al análisis del strain miocárdico mediante "speckle tracking", observamos que los pacientes con TdFc tenían un strain global longitudinal de ambos ventrículos reducido en comparación con el de los sujetos sanos, de acuerdo con lo objetivado en múltiples series publicada hasta lecha.^{111,125-127,129} Estas diferencias fueron más notables en el VD (-18,4% vs. -23,6%; $p < 0,001$) y son también superponibles a los resultados presentados en la literatura en una población muy similar a la nuestra de pacientes

adultos con TdFc.¹²⁸ Asimismo, la tasa de deformación miocárdica diastólica precoz (SR_e) fue menor en la cohorte Fallot tanto en el VD (1,30 vs. 1,65 s^{-1} ; $p = 0,002$) como en el VI (1,47 vs. 1,70 s^{-1} ; $p = 0,020$), mientras que el strain rate de la fase auricular (SR_a) únicamente presentó diferencias a nivel del VD (0,60 vs. 1,00 s^{-1} ; $p < 0,001$). Los SR_e de ambos ventrículos tuvieron una correlación moderada en nuestra serie ($r = 0,61$; $p < 0,001$), lo que va en la línea con lo descrito previamente por otro grupo y probablemente refleja el fenómeno de interdependencia ventricular.¹²⁸ Por otro lado, únicamente el strain global longitudinal del VI se correlacionó con el VO_2 pico en el análisis univariado ($r = -0,45$; $p = 0,015$). Los resultados de los parámetros descritos del VD (strain longitudinal global y SR) parecen sugerir que existe un remodelado crónico en este ventrículo que a su vez impacta, por el mecanismo descrito de interdependencia ventricular, en las propiedades de llenado del VI, y es esto último lo que evidencia una asociación significativa con la reducción de la capacidad funcional de estos pacientes (VO_2 pico). Estos hallazgos van en la línea de lo descrito en la literatura en una cohorte de población pediátrica con TdFc en la que se describe una afectación temprana del SR_e del VD respecto a sujetos sanos, pero sin diferencias en el SR_e del VI.²⁰¹ La interdependencia ventricular mencionada estaría potenciada por la dilatación del VD sobre un pericardio probablemente más rígido, fruto de las intervenciones previas, lo que provocaría un desplazamiento septal hacia el VI, justificando un índice de excentricidad diastólico superior en los pacientes con TdFc como hemos objetivado en nuestro estudio. Este último parámetro mostró una asociación significativa, aunque débil, con la relación E/E' del Doppler tisular tricúspide ($r = 0,31$; $p = 0,031$) lo cual indicaría un mayor desplazamiento septal hacia cavidades izquierdas en presencia de presiones más elevadas en el VD, como cabría esperar según la fisiología de la interdependencia ventricular.

En el análisis de la relación entre el llenado tricúspide con su tasa de deformación miocárdica medida por “speckle tracking” (E_t/SR_e) no hubo diferencias entre ambos grupos y tampoco mostró correlación con el consumo de oxígeno. Sin embargo, la ratio E_m/SR_e en el VI, sí mostró diferencias significativas entre la cohorte con TdFc y los sujetos sanos (0,64 vs. 0,43; $p < 0,001$), no alcanzando sin embargo una correlación significativa con el VO_2 pico en el análisis univariado en la cohorte de pacientes con TdFc. No

obstante, en un estudio previo, este índice ya había demostrado ser un parámetro robusto a la hora de estimar la presión de llenado en el VI, observándose asociación con el VO_2 pico.¹⁴⁶ Es probable que la ausencia de asociación en nuestra serie se deba a un tamaño muestra reducido más que a una ausencia de relación real entre ambas variables.

Teniendo en cuenta las limitaciones de los parámetros descritos hasta el momento (FDAP, parámetros de llenado TT, relación E/E' del Doppler tisular del anillo tricúspide, VCI y parámetros derivados del strain miocárdico) para estimar correctamente la presión en la AD, se han analizado también las propiedades de las cámaras derechas mediante la cuantificación del gradiente de presión de llenado del VD por DCMM.¹⁸⁷

El pico precoz transtricúspide (E), obtenido mediante DCMM, mide el gradiente de presión del llenado ventricular, que es el verdadero motor que provoca el desplazamiento de la sangre de la AD al VD. Este pico E mide el gradiente total de presión instantáneo en la fase precoz de la diástole, siendo generado por una serie de fuerzas que ocurren simultáneamente. Por un lado, al principio de la diástole, se produce la relajación ventricular, que junto con el retroceso elástico (liberación de la energía potencial previamente acumulada) son responsables de la despresurización del VD. Por otro lado, la rigidez miocárdica y la relajación retardada (cuando está presente), determinan la presión telediastólica de la cámara cardiaca. En nuestra serie, el gradiente de llenado precoz del VD (pico E) fue superior en los pacientes con TdFc con respecto a los controles sanos (2,19 vs. 1,79 mm Hg; $p = 0,014$). Durante el esfuerzo, este gradiente de presión de llenado del VD se incrementó en ambos grupos, siendo el aumento en los pacientes con TdFc más marcado que en los controles (incremento del 100% vs. del 60%). Estos hallazgos sugieren que en esta población el llenado ventricular se consigue por un aumento en la presión de la AD y/o por una despresurización más eficiente. Este último supuesto podría estar mediado por una relajación más rápida, mayor retroceso elástico o por un fenómeno de facilitación de flujo mediado por vórtices ventriculares.¹⁷⁹ En este sentido, nuestro grupo evidenció en estudios previos que la sobrecarga de volumen aumenta el gradiente TT;¹⁸⁷ además, a mayor dilatación del VD, mayor contribución del vórtice diastólico ventricular para el llenado de este, facilitando la

entrada de flujo procedente de la AD.¹⁷⁹ El gradiente de presión del llenado precoz mostró una correlación moderada con el tamaño de la VCI, así como con la onda E del llenado tricúspide y la relación E/E' del Doppler tisular del anillo tricúspide. Otro de los hallazgos de este estudio que corrobora nuestra experiencia previamente publicada fue el predominio de las fuerzas inerciales como responsables principales del gradiente de presión, siendo el componente convectivo virtualmente nulo.¹⁸⁷ Este hecho se debería a la velocidad relativamente baja del flujo sanguíneo durante el llenado ventricular y también a la forma en “reloj de arena” del tracto de entrada del VD. El flujo que procede de la AD sufre inicialmente una fase de aceleración convectiva a medida que se dirige hacia la válvula tricúspide, por el estrechamiento anatómico de la entrada a la válvula. Posteriormente, a medida que el flujo se separa de los velos tricúspides y aumenta el área transversal a nivel del tracto de entrada del VD, sufre una deceleración convectiva que supone la generación de un pico de presión negativa que se opone al llenado ventricular. De esta forma, las fuerzas convectivas globales al analizar el gradiente TT se cancelan entre sí y el pico resultante es prácticamente nulo.¹⁸⁷

Por otro lado, en nuestra cohorte, el gradiente TM evaluado fue similar en ambos grupos y superior en valor absoluto al del llenado TT, tanto en sujetos sanos como en pacientes con TdFc, lo que consideramos que puede estar en relación con una relajación más lenta del VD respecto al VI. Ambos gradientes mostrados por los pacientes con TdFc de nuestra cohorte fueron superiores a los descritos previamente por nuestro grupo en pacientes con miocardiopatía dilatada.¹⁸⁷ Lo más probable es que esta diferencia tenga que ver, al menos en parte, con que en nuestra muestra de pacientes, los sujetos fueran significativamente más jóvenes que los de la cohorte de miocardiopatía dilatada, sin poder descartar la influencia de otros factores.

El análisis de los 5 pacientes con TdFc que se sometieron a SVP por IP severa durante el estudio mostró un aumento significativo de la velocidad de la onda E tricúspide, lo cual se debería a la eliminación del chorro de regurgitación pulmonar que a su vez permitiría un llenado tricúspide precoz más rápido desde la AD como ya hemos descrito previamente. Al reducir la sobrecarga de volumen, se objetivó también una reducción en el tamaño de las cámaras cardíacas derechas, especialmente del VD. Estos hallazgos

son concordantes con la evidencia publicada en series previas.^{219,220} Por otro lado, no se observaron cambios significativos en la capacidad contráctil del VD, si bien de media hubo una mejoría discreta del acortamiento del área fraccional, la evolución de este parámetro intrasujeto fue muy variable, objetivándose mejoría en unos casos y empeoramiento en otros. La eliminación de la IP supuso una reducción en el gradiente de llenado TT medido por DCMM, llevando a estos pacientes a trabajar en el rango de presiones observado previamente en los sujetos sanos. De nuevo, este hallazgo apoyaría la hipótesis previa en la que la reducción del tamaño ventricular derecho tras la corrección de la IP disminuiría la contribución al llenado del vórtice diastólico.¹⁷⁹ Por último, la mediana de VO_2 pico aumentó ligeramente, así como el pulso de oxígeno, pero sin diferencias estadísticamente significativas. La evolución intrasujeto mostró una importante variabilidad en la respuesta al tratamiento, objetivándose un aumento del consumo en 2 pacientes, estabilidad en otros 2 y empeoramiento en el restante. Estos resultados son concordantes con la literatura.²²¹

6.2. Impacto de la función diastólica biventricular en la capacidad funcional cuantificada mediante prueba de esfuerzo en pacientes con TdFc

La capacidad funcional objetiva de los sujetos incluidos en nuestro estudio fue cuantificada mediante el VO_2 pico ajustado por peso. Este parámetro ha demostrado ser un indicador pronóstico robusto en amplitud de escenarios clínicos, entre los que se encuentran las CC del adulto,^{63,64} y está ampliamente avalado por las guías de práctica clínica actuales.⁵¹

Los pacientes con TdFc presentaron una mayor limitación funcional con respecto a controles sanos con una mediana de VO_2/kg pico de 19,6 frente a 29,2 ml/kg/min ($p < 0,001$). Estos resultados representan un consumo teórico predicho del 60% frente al 81% ($p < 0,001$). De nuevo, se demuestra la capacidad superior de la ergoespirometría para discriminar la verdadera capacidad funcional de los pacientes mediante parámetros objetivos, pues toda la cohorte de pacientes con TdFc afirmaba estar en clase I de la NYHA. Estos hallazgos están en consonancia con lo descrito previamente en la literatura.⁵⁵ Por otro lado, hay que destacar que nuestra población control estaba compuesta por sujetos sanos pero no entrenados, dada la ligera reducción en el VO_2 pico con respecto a los controles sanos de otras series.^{55,192,193,222} Además, los pacientes con TdFc también mostraron una peor eficiencia ventilatoria, evidenciada por un VCO_2 slope significativamente mayor (29 vs. 25). El aumento de este parámetro probablemente se encuentra en relación con un menor gasto cardiaco en el pico de esfuerzo y unas resistencias vasculares mayores en el lecho pulmonar, así como con un aumento del espacio muerto pulmonar (anatómico y fisiológico) que produciría un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión.

Para investigar la hipotética influencia de la DD en la capacidad de esfuerzo de los pacientes con TdFc, se llevó a cabo un primer análisis exploratorio de los diferentes parámetros no invasivos, tanto de función diastólica como sistólica, valorando si correlacionaban con el VO_2/kg pico en este subgrupo. Los resultados se recogen en la **Tabla 11**. El análisis de regresión lineal múltiple mostró que la edad, el sexo masculino,

la relación E/A mitral y tricúspide, así como la relación E/E' septal del Doppler tisular del anillo mitral se asociaron de manera independiente con el VO_2 pico ajustado por peso.

En primer lugar, la relación negativa entre la edad y el VO_2 pico es consistente con lo descrito en la literatura, pues sabemos que el VO_2 disminuye progresivamente con el envejecimiento debido a una combinación de varios factores: reducción de la capacidad cardiovascular (volumen sanguíneo, FC máxima, volumen latido) y cardiopulmonar, así como factores musculares (pérdida paulatina de masa muscular, menor capilarización y disminución de la capacidad oxidativa mitocondrial).²²³ Asimismo, el hecho de que los varones presenten mayores niveles de VO_2 pico que las mujeres es coherente con los estudios clásicos y se justifica por los factores previamente expuestos.^{55,224} En línea con el anterior punto, los pacientes con TdFc tendrían alterados varios de los factores determinantes del VO_2 pico en comparación con los sujetos sanos. Nuestro segundo análisis multivariado, que incluye la cohorte total de sujetos, apoya esta hipótesis, ya que ser control sano se asoció de forma independiente con el VO_2 /kg pico, presentando de media casi 5 ml/kg/min más que los pacientes con TdFc.

En segundo lugar, el llenado TT mediante Doppler (ratio E/A) mostró una relación directa con el VO_2 /kg pico, de tal forma que aquellos sujetos que presentaban una relación E/A de 1 tenían de media unos 3 ml/kg/min menos de VO_2 pico que los sujetos con una relación E/A de 2. Este parámetro ya ha demostrado previamente correlacionarse con el consumo de oxígeno en pacientes sometidos a SVP.⁴⁸ Por tanto, una relación E/A mayor, dentro de los límites fisiológicos, sugiere un llenado pasivo más rápido del VD y una menor contribución del llenado activo por contracción auricular en la fase tardía de la diástole. En la misma línea, se observó una relación directa entre la relación E/A del llenado TM por Doppler y el VO_2 /kg pico. En este caso, los sujetos con una relación E/A mitral de 1 presentaron de media casi 4 ml/kg/min menos de consumo pico que los sujetos con una ratio de 2. En la literatura, únicamente se ha reportado la relación de este parámetro con el consumo en una serie de pacientes adultos con TdFc e IP severa.⁴⁸

El último predictor independiente del modelo fue la relación E/E' a nivel septal del Doppler tisular mitral, parámetro que ha sido utilizado ampliamente para predecir presiones de llenado del VI y que es un criterio actual para el diagnóstico de DD del VI en las guías de práctica clínica.¹⁴¹ Nuestros datos muestran una relación negativa de la E/E' septal con el consumo de oxígeno. Creemos que este hallazgo reflejaría el impacto del remodelado ventricular derecho crónico sobre la función diastólica del VI mediante un mecanismo de interdependencia ventricular. Este fenómeno ha sido discutido ampliamente en la literatura y existen otros hallazgos en nuestro estudio que ponen de manifiesto la interdependencia en pacientes con TdFc como son la correlación de la tasa de deformación miocárdica diastólica precoz del VI con la del VD ($r = 0,51$; $p = 0,005$) y los volúmenes telediastólicos de ambos ventrículos ($r = 0,34$; $p = 0,049$). Debido al remodelado del VD, se produciría un desplazamiento septal hacia cavidades izquierdas, que interferiría con el llenado ventricular izquierdo produciendo un aumento de presiones pulmonares que impactaría negativamente en la capacidad funcional de estos pacientes. Este fenómeno de interdependencia ventricular justificaría, al menos en parte, que la relación E/E' septal mitral se haya asociado con el VO_2 pico al contrario que la relación E/E' lateral, al capturar mejor la influencia que tiene el remodelado del VD y sus condiciones de carga sobre el llenado ventricular izquierdo. Asimismo, otros factores que pueden haber influido en las diferencias observadas serían: el impacto de la cirugía previa en la motilidad septal (reparación de la CIV), la alteración de la sincronía electromecánica (menos probable por ausencia de correlación con el QRS), la dependencia del ángulo ecocardiográfico a la hora de analizar el Doppler tisular (por la alteración de la geometría ventricular típica de estos pacientes con TdFc) y, por último, la ausencia de correlación estadísticamente significativa podría atribuirse al tamaño reducido de la muestra utilizada en este estudio, al carecer de suficiente potencia estadística. De hecho, la evidencia recogida en la literatura sobre cuál de los dos marcadores refleja mejor una presión telediastólica ventricular izquierda elevada y otros parámetros de función diastólica varía en función de la serie estudiada.^{142,225}

La relación E/E' septal se correlacionó moderadamente con la ratio E_m/SR_e en nuestra serie ($r = 0,44$; $p = 0,03$), parámetro que se ha utilizado para predecir presiones de llenado ventriculares izquierdas, hecho que también apoya nuestra hipótesis previa.

Además, cuando analizamos el volumen telediastólico del VI en los pacientes con TdFc, observamos una correlación positiva con el VO_2 pico ($r = 0,39$; $p = 0,03$), lo que nos sugiere una mejor tolerancia al esfuerzo en aquellos pacientes con una mayor capacidad de llenado ventricular izquierdo.

A continuación, se comentan otros parámetros clásicos descritos como predictores de la capacidad funcional, y que no se recogen en nuestro modelo multivariado final.

En nuestro estudio, la fracción de eyección del VD no se correlacionó con el consumo pico al contrario que lo descrito por otro grupo que analizó pacientes adultos con TdFc y en el que sí encontraron que la fracción del VD era el único predictor independiente del VO_2 pico.¹⁹³ Sin embargo, otros autores han aplicado una corrección de este parámetro por la tasa de IP y la masa ventricular derecha, obteniendo una asociación significativa con el VO_2 pico, de la misma manera que ocurre en nuestra cohorte al aplicar esta corrección ($r = 0,38$; $p = 0,04$). Consideramos que la modificación de este parámetro resulta relevante para evaluar correctamente la función ventricular derecha en los pacientes con TdFc, pues tiene en cuenta la influencia de las lesiones residuales tras la cirugía sobre la fracción de eyección, ya que integra el volumen anterógrado efectivo (al tener en cuenta la tasa de regurgitación pulmonar) con el volumen y masa del VD (remodelado ventricular secundario a la sobrecarga de volumen y/o de presión). Este índice tendría en cuenta, por tanto, parámetros estructurales, funcionales y de condiciones de carga, reflejando de forma más precisa rendimiento miocárdico global del VD.¹⁹²

Los pacientes con TdFc mostraron valores significativamente inferiores del strain global longitudinal del VD en comparación con sujetos sanos ($-18,4\%$ vs. $-23,6\%$; $p < 0,001$) pero esto no se correlacionó con un peor consumo pico en esta población. La evidencia publicada en sentido contrario ha mostrado resultados contradictorios.^{125,202,203}

Por otro lado, nuestros pacientes no presentaron asociación alguna entre el volumen telediastólico del VD y el VO_2 pico, corroborando lo que ya había sido descrito ampliamente en estudios previos.^{125,192,193} Otros autores han evidenciado que los

factores más influyentes en la capacidad de esfuerzo evaluada por VO_2 pico fueron el gradiente VD-AD y el volumen telesistólico del VD y teorizan que estos hallazgos implican una mayor influencia clínica de la patología obstructiva pulmonar frente a la sobrecarga de volumen por IP. Sin embargo, en nuestros sujetos no se objetivó una asociación entre el gradiente VD-AD y el volumen telesistólico del VD con la capacidad de esfuerzo, mientras que sí objetivamos una correlación moderada entre la IP y el VO_2 pico ($r = -0,46$; $p = 0,009$), sugiriendo que dicha regurgitación pulmonar sí que tiene impacto sobre la capacidad funcional. De nuevo, estas diferencias pueden deberse al tamaño muestral reducido y heterogeneidad entre las distintas series.

Respecto a la prevalencia de disfunción sistólica del VI (FEVI <50%), en nuestra serie fue del 37%, ligeramente superior a la descrita en la literatura.^{45,226} Este parámetro no se correlacionó con el VO_2 pico, al contrario que el strain global longitudinal del VI que sí demostró una correlación significativa ($r = -0,45$; $p = 0,015$) y fue menor en los pacientes con TdF en comparación con los controles (-17,6 vs. -19,8%; $p = 0,001$). Este hallazgo es consecuente con la evidencia recogida en otras series, en las que se destaca la importancia del strain como marcador precoz de la afectación del VI.²⁰⁴

En cuanto a la evaluación de la función sistólica ventricular mediante el índice de TEI, este parámetro en el VD fue significativamente superior en los pacientes con TdFc respecto a los controles, no así en el VI. Al contrario que la experiencia descrita en un único estudio previo, el índice de TEI no mostró asociación alguna con el VO_2 pico en nuestra serie en ninguno de los dos ventrículos. Estas diferencias podrían estar en relación con el método empleado para calcular dicho índice, pues en su caso se empleó el Doppler pulsado en lugar del Doppler tisular.²⁰⁰

Los pacientes con TdFc de nuestro estudio mostraron un peor acoplamiento ventrículo-arterial derecho cuantificado mediante la ratio TAPSE/gradiente VD-AD que se correlacionó de forma significativa con el VO_2 en el análisis univariado ($r = 0,39$; $p = 0,03$). Otra serie ha demostrado el valor predictivo del acoplamiento ventrículo-arterial derecho en pacientes con TdFc sobre el consumo, sin embargo, el índice con mayor capacidad discriminativa fue la ratio entre el strain global del VD por RMc y el gradiente VD-AD.²⁰⁷

Por último, otro de los índices que se ha utilizado recientemente en hipertensión pulmonar para el diagnóstico de DD del VD es la relación entre la S' del Doppler tisular tricúspide y el área de la AD indexada. En nuestro caso esta ratio no se correlacionó con el VO_2 .¹⁵⁵

En conclusión, nuestro estudio confirma la presencia de importantes alteraciones en las propiedades diastólicas del VD de pacientes con TdFc con respecto al grupo de controles sanos. Esta DD ocurre como consecuencia del remodelado crónico adverso que sufre el ventrículo antes y después de la cirugía correctora. El diagnóstico de la DD del VD mediante los criterios actuales de las guías de práctica clínica evidencia una elevada prevalencia de esta pero no se asocia con la capacidad funcional objetiva, lo que nos hace teorizar que estos criterios no clasifican adecuadamente a estos pacientes, sobreestimando la presencia de DD. Sin embargo, sí hemos encontrado un parámetro de DD del VD que se asocia de forma independiente con el VO_2 pico como es la relación E/A del llenado tricúspide. Asimismo, nuestros datos también sugieren que la alteración de la función diastólica del VI a través de un mecanismo de interdependencia ventricular impacta en la clase funcional. En este sentido, el estudio del llenado mitral (relación E/A) y del anillo mediante Doppler tisular a nivel septal (ratio E/E') cobran especial relevancia dada su asociación independiente con el VO_2 pico. Además, el único parámetro derivado del análisis de la deformación miocárdica que se asoció con el consumo fue el strain global longitudinal del VI lo que apoyaría el papel predominante de este ventrículo en la capacidad funcional. Sin embargo, hay que destacar las limitaciones ya conocidas de esta técnica como son la importante variabilidad intra e interobservador, especialmente en una población como la de los pacientes con TdFc en la que la orientación del VI puede dificultar un análisis correcto. El estudio de la deformación miocárdica mediante RMc podría solventar, al menos en parte, estas limitaciones. Por otro lado, parámetros utilizados para estimar indirectamente las presiones de la AD y del VD como son la dilatación y colapso de la VCI, y la relación E/E' del anillo tricúspide no correlacionaron con el consumo. Es probable que estos resultados se deban a la limitada fiabilidad de estos parámetros para estimar la presión real de las cámaras cardíacas derechas. En este sentido cobra especial interés el análisis que hemos realizado mediante DCMM que permite la estimación del gradiente de presión de llenado de ambos ventrículos. Hemos

podido constatar que los pacientes con TdFc trabajan en un rango de presiones más elevado con respecto al grupo control de sujetos sanos. Además, en ambos grupos se produce un aumento del gradiente presión de llenado en el VD durante el pico de esfuerzo, siendo este incremento muy superior en el caso de los pacientes con TdFc. Respecto a los parámetros de función sistólica, hemos podido corroborar la importancia de ajustar la fracción de eyección del VD por la tasa de IP y masa ventricular pues este índice de función global se correlacionó con el consumo, no así la fracción de eyección. Las diferencias observadas con otros estudios se justifican, al menos en parte, por el limitado tamaño muestral de nuestra serie, así como el de la mayoría de los grupos y la heterogeneidad de la población con TdFc estudiada (edad, técnica quirúrgica, momento de la reparación, lesiones residuales, etc.). La variabilidad en la obtención de los distintos parámetros de imagen, especialmente en el strain miocárdico (técnica, protocolo adquisición), así como su interpretación, pueden haber contribuido también a generar resultados dispares.

6.3. Implicaciones clínicas

La evolución de la técnica quirúrgica gracias a la experiencia acumulada en las últimas décadas, así como el desarrollo tecnológico y la mejoría de los cuidados posquirúrgicos ha supuesto un incremento en la esperanza de vida de los pacientes con TdFc en la infancia. Esto ha contribuido a un aumento en la incidencia de complicaciones a largo plazo entre las que destaca el desarrollo de IP e insuficiencia cardiaca crónica. Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan intervenir en base a una serie de criterios entre los que figura la capacidad funcional evaluada por NYHA y VO_2 pico, así como parámetros de dilatación y disfunción sistólica del VD.⁵¹ Sin embargo, existe poca evidencia sobre la utilidad de los parámetros de función diastólica y su correlación con la capacidad funcional de estos pacientes.

El presente estudio muestra que el patrón de llenado del VD (E/A tricúspide) y el VI (E/A mitral), así como la relación E/E' septal izquierda se asocian de manera independiente con el VO_2 de los pacientes con TdFc. Este hallazgo ofrece la posibilidad de realizar un seguimiento estrecho con una prueba de imagen cotidiana, de amplia disponibilidad y bajo coste, como es el ETT.

Es fundamental compaginar el seguimiento por ETT de estos pacientes con ergoespirometría para la detección precoz y objetiva del deterioro de capacidad funcional mediante los parámetros descritos. Hoy en día, el VO_2 pico es uno de los marcadores pronóstico más robustos en la insuficiencia cardiaca crónica, prediciendo eventos mayores en seguimiento (mortalidad, reingreso, arritmias ventriculares). Las CC en general y la TdF en particular no son la excepción, en ellas la cuantificación de la capacidad funcional impacta directamente en el pronóstico de los pacientes y sienta la indicación de reintervención en aquellos que desarrollan IP severa (secuela más frecuente de la cirugía de reparación completa). Hasta la fecha, pocos estudios habían encontrado factores predictores del VO_2 pico en esta población concreta de pacientes.

Nuestro trabajo arroja algo de luz sobre este tema, la detección precoz de aquellos pacientes con una alteración progresiva en los parámetros descritos (E/A tricúspide y mitral, E/E' septal mitral), especialmente en sujetos asintomáticos (clase I de la NYHA),

permitiría una monitorización estrecha del VO_2 pico y valorar la posibilidad de realizar una intervención precoz sobre la IP. La dilatación ventricular, junto con la regurgitación pulmonar, no sólo impacta en el deterioro de la función sistólica del VD si no que determinan el llenado de este, probablemente compensado por mecanismos adaptativos regionales dependientes de flujo. La corrección precoz de la IP evitaría así un deterioro funcional progresivo, reduciendo el volumen ventricular y restaurando el rango normal de presiones de trabajo en las cámaras cardíacas derechas. No obstante, para poder demostrar esta hipótesis, faltarían estudios prospectivos focalizados en este aspecto.

7. LIMITACIONES

Al tratarse el presente trabajo de un estudio observacional unicéntrico con un tamaño muestral pequeño de 55 sujetos (35 pacientes con TdFc y 20 controles sanos), presenta varias limitaciones que se exponen a continuación:

- El diseño unicéntrico junto con la cantidad limitada de participantes reduce el poder estadístico del estudio, lo que ha podido afectar a la capacidad para detectar asociaciones reales de menor magnitud. Además, puede existir un sesgo de selección de pacientes por la población atendida en nuestro centro (mayor complejidad por ser un centro de referencia) lo que podría limitar la generalización de los resultados.
- El diseño observacional del estudio lo hace susceptible también a sesgos de confusión ante variables no ajustadas y/o no medidas que puedan influir en el VO₂ pico. Entre ellos, no pudimos controlar el impacto del entrenamiento basal de los sujetos en el momento del estudio.
- La alineación subóptima con el VI, especialmente durante el esfuerzo, limitó el estudio de los gradientes intraventriculares y la adquisición del Doppler pulsado mitral.
- Las inherentes a las potenciales limitaciones de las técnicas de imagen no invasivas para caracterizar adecuadamente la función diastólica de ambos ventrículos, así como para estimar la presión de la AD.

Sin embargo, las asociaciones descritas en nuestro modelo multivariado presentan intervalos de confianza estrechos lo que sugiere un adecuado nivel de certidumbre en nuestras conclusiones. Además, la pérdida de datos fue aleatoria y realizamos la imputación múltiple como parte de un análisis de sensibilidad para evaluar la robustez y estabilidad de los resultados obtenidos frente a los datos faltantes. Por otro lado, al tratarse de un centro de referencia nacional en cardiopatías congénitas del adulto, la

población atendida procede de diferentes áreas, lo que mejoraría la diversidad de la muestra.

8. CONCLUSIONES

- La capacidad funcional objetiva de los pacientes con tetralogía de Fallot corregida se encuentra disminuida con respecto a la de los controles sanos y no es detectable por la clase funcional subjetiva referida por los pacientes.
- Los pacientes con tetralogía de Fallot corregida de nuestra serie presentaron una elevada prevalencia de disfunción diastólica del ventrículo derecho según los criterios diagnósticos ecocardiográficos vigentes en las guías de práctica clínica. Los parámetros de deformación longitudinal de ambos ventrículos, strain longitudinal global y strain rate precoz, fueron sistemáticamente inferiores en los pacientes con tetralogía de Fallot corregida en comparación con los sujetos sanos.
- El análisis mediante Doppler-color modo-M evidenció en los pacientes con tetralogía de Fallot corregida un gradiente de presión de llenado transtricúspide superior al de los sujetos control, originado fundamentalmente por fuerzas inerciales, siendo el componente convectivo despreciable. El gradiente de presión de llenado transmitral fue similar entre ambos grupos.
- Durante el esfuerzo, el análisis mediante Doppler-color modo-M mostró un importante incremento en el gradiente de presión de llenado transtricúspide en ambos subgrupos, siendo el aumento del de los pacientes con tetralogía de Fallot corregida casi el doble que el de los sujetos sanos. Dicho incremento se produjo a expensas de un componente puramente inercial.
- Los pacientes con tetralogía de Fallot corregida presentaron un índice de excentricidad diastólico superior al de los controles sanos que correlacionó de forma significativa con la relación E/E' del Doppler tricúspide, sugiriendo un mecanismo de interdependencia ventricular con mayor desplazamiento septal en aquellos pacientes con presiones más elevadas.

- Los parámetros que se asociaron de manera independiente a la capacidad funcional fueron: la edad, el sexo, la ratio E/E' septal del Doppler tisular mitral y la relación E/A del llenado tricúspide y del mitral. La presencia de flujo diastólico anterógrado pulmonar no se relacionó con la capacidad funcional.
- La corrección de la regurgitación pulmonar produjo un remodelado reverso del ventrículo derecho con un ligero incremento en el acortamiento del área fraccional. Estos cambios impactaron en el llenado ventricular, aumentando la velocidad de llenado rápido transtricúspide (onda E) y reduciendo el componente inercial del gradiente de presión de llenado transtricúspide medido por Doppler-color modo-M. La evolución intrasujeto del VO_2 pico y VCO_2 slope mostró resultados dispares.

9. REFERENCIAS

1. Van Der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(21):2241–7.
2. Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol* 2019;48(2):455–63.
3. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4(1):2.
4. Alonso-González R, Dimopoulos K, Ho S, Oliver JM, Gatzoulis MA. Ventrículo derecho y cardiopatías congénitas en el adulto. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(9):1070–86.
5. Starr JP. Tetralogy of Fallot: Yesterday and Today. *World J Surg* 2010;34(4):658–68.
6. Wilson R, Ross O, Griksaitis MJ. Tetralogy of Fallot. *BJA Educ* 2019;19(11):362–9.
7. Vohra HA, Adamson L, Haw MP. Is early primary repair for correction of tetralogy of Fallot comparable to surgery after 6 months of age? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7(4):698–701.
8. Al Mosa A, Bernier P-L, Tchervenkov CI. Considerations in Timing of Surgical Repair in Tetralogy of Fallot. *CJC Pediatr Congenit Heart Dis* 2023;2(6):361–7.
9. Cuypers JAAE, Menting ME, Konings EEM, et al. Unnatural History of Tetralogy of Fallot: Prospective Follow-Up of 40 Years After Surgical Correction. *Circulation* 2014;130(22):1944–53.
10. Saga Y, Miyagawa-Tomita S, Takagi A, Kitajima S, Miyazaki J, Inoue T. MesP1 is expressed in the heart precursor cells and required for the formation of a single heart tube. *Development* 1999;126(15):3437–47.
11. Miyamoto M, Gangrade H, Tampakakis E. Understanding Heart Field Progenitor Cells for Modeling Congenital Heart Diseases. *Curr Cardiol Rep* 2021;23(5):38.
12. Mikawa T. Cardiac Lineages [Internet]. In: *Heart Development*. Elsevier; 1999 [cited 2024 Dec 3]. p. 19–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123298607500040>
13. De La Cruz MV, Gómez CS, Cayre R. The developmental components of the ventricles: their significance in congenital cardiac malformations. *Cardiol Young* 1991;1(2):123–8.
14. Mjaatvedt CH, Nakaoka T, Moreno-Rodriguez R, et al. The Outflow Tract of the Heart Is Recruited from a Novel Heart-Forming Field. *Dev Biol* 2001;238(1):97–109.

15. Moorman A. DEVELOPMENT OF THE HEART: (1) FORMATION OF THE CARDIAC CHAMBERS AND ARTERIAL TRUNKS. *Heart* 2003;89(7):806–14.
16. Zaffran S, Kelly RG, Meilhac SM, Buckingham ME, Brown NA. Right Ventricular Myocardium Derives From the Anterior Heart Field. *Circ Res* 2004;95(3):261–8.
17. Schleich J-M, Abdulla T, Summers R, Houyel L. An overview of cardiac morphogenesis. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106(11):612–23.
18. Waldo KL, Hutson MR, Stadt HA, Zdanowicz M, Zdanowicz J, Kirby ML. Cardiac neural crest is necessary for normal addition of the myocardium to the arterial pole from the secondary heart field. *Dev Biol* 2005;281(1):66–77.
19. Harrison A, Hatton N, Ryan JJ. The Right Ventricle under Pressure: Evaluating the Adaptive and Maladaptive Changes in the Right Ventricle in Pulmonary Arterial Hypertension using Echocardiography (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ* 2015;5(1):29–47.
20. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 1991;16(10):658–720.
21. Sheehan F, Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart* 2008;94(11):1510–5.
22. Ho SY. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart* 2006;92(suppl_1):i2–13.
23. Blalock A, Taussig B. THE SURGICAL TREATMENT OF MAL- FORMATIONS OF THE HEART. *JAMA* 1984;251(169):2123-38.
24. Daniel FJ, Clarke CP, Richardson JP, Westlake GW, Jones PG. An evaluation of Potts' aortopulmonary shunt for palliation of cyanotic heart disease. *Thorax* 1976;31(4):394–7.
25. Pickering D, Trusler GA, Lipton I, Keith JD. Waterston anastomosis: Comparison of results of operation before and after age 6 months. *Thorax* 1971;26(4):457–9.
26. Downing DF, Bailey CP, Glover RP. BROCK PROCEDURE FOR THE RELIEF OF PULMONARY STENOSIS IN THE TETRALOGY OF FALLOT. *Pediatrics* 1951;7(2):230–9.
27. Lillehei CW, Varco RL, Cohen M, Warden HE, Patton C, Moller JH. The First Open-Heart Repairs of Ventricular Septal Defect, Atrioventricular Communis, and Tetralogy of Fallot Using Extracorporeal Circulation by Cross-Circulation: A 30-Year Follow-up. *Ann Thorac Surg* 1986;41(1):4–21.
28. Cooley DA. Early Development of Congenital Heart Surgery: Open Heart Procedures. *Ann Thorac Surg* 1997;64(5):1544–8.

29. Kirklin JW, Wallace RB, McGoon DC, DuShane JW. Early and Late Results After Intracardiac Repair of Tetralogy of Fallot: *Ann Surg* 1965;162(4):578–89.
30. Ross D. CORRECTION OF PULMONARY ATRESIA WITH A HOMOGRAFT AORTIC VALVE. *The Lancet* 1966;288(7479):1446–7.
31. Malm JR, Bowman FO, Jameson AG, Ellis K, Blumenthal S. Progress in Cardiovascular Surgery: Current Concepts in Treatment of Tetralogy of Fallot. *Dis Chest* 1964;45(1):86–9.
32. Mouws EMJP, De Groot NMS, Van De Woestijne PC, et al. Tetralogy of Fallot in the Current Era. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2019;31(3):496–504.
33. Van Der Ven JPG, Van Den Bosch E, Bogers AJCC, Helbing WA. Current outcomes and treatment of tetralogy of Fallot. *F1000Research* 2019;8:1530.
34. d’Udekem Y, Galati JC, Rolley GJ, et al. Low Risk of Pulmonary Valve Implantation After a Policy of Transatrial Repair of Tetralogy of Fallot Delayed Beyond the Neonatal Period. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(6):563–8.
35. Mongeon F-P, Gurvitz MZ, Broberg CS, et al. Aortic Root Dilatation in Adults with Surgically Repaired Tetralogy of Fallot: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Circulation* 2013;127(2):172–9.
36. Ruiz JMO. Cardiopatías congénitas del adulto: residuos, secuelas y complicaciones de las cardiopatías congénitas operadas en la infancia. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(1):73-88.
37. Van Der Hulst AE, Roest AAW, Holman ER, et al. Real-Time Three-Dimensional Echocardiography: Segmental Analysis of the Right Ventricle in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(11):1183–90.
38. Bowen DJ, Van Berendoncks AM, McGhie JS, Roos-Hesselink JW, Van Den Bosch AE. Multi-plane echocardiographic assessment of right ventricular function in adults with repaired Tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37(10):2905–15.
39. Sheehan FH, Ge S, Vick GW, et al. Three-Dimensional Shape Analysis of Right Ventricular Remodeling in Repaired Tetralogy of Fallot††Conflict of interest: Dr. Sheehan is a founder and equity holder of VentriPoint, Inc., Seattle, Washington. *Am J Cardiol* 2008;101(1):107–13.
40. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, et al. Arrhythmia Burden in Adults With Surgically Repaired Tetralogy of Fallot: A Multi-Institutional Study. *Circulation* 2010;122(9):868–75.
41. Khairy P, Silka MJ, Moore JP, et al. Sudden cardiac death in congenital heart disease. *Eur Heart J* 2022;43(22):2103–15.

42. Pradegan N, Vida VL, Geva T, et al. Myocardial histopathology in late-repaired and unrepaired adults with tetralogy of Fallot. *Cardiovasc Pathol* 2016;25(3):225–31.
43. Bove T, Vandekerckhove K, Bouchez S, Wouters P, Somers P, Van Nooten G. Role of myocardial hypertrophy on acute and chronic right ventricular performance in relation to chronic volume overload in a porcine model: Relevance for the surgical management of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(6):1956–65.
44. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, et al. Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort. *Heart* 2014;100(3):247–53.
45. Broberg CS, Aboulhosn J, Mongeon F-P, et al. Prevalence of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2011;107(8):1215–20.
46. Chen C-A, Dusenbery SM, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Myocardial ECV Fraction Assessed by CMR Is Associated With Type of Hemodynamic Load and Arrhythmia in Repaired Tetralogy of Fallot. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9(1):1–10.
47. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators in Tetralogy of Fallot. *Circulation* 2008;117(3):363–70.
48. Frigiola A, Giardini A, Taylor A, et al. Echocardiographic assessment of diastolic biventricular properties in patients operated for severe pulmonary regurgitation and association with exercise capacity. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2012;13(8):697–702.
49. Bokma JP, Geva T, Sleeper LA, et al. Improved Outcomes After Pulmonary Valve Replacement in Repaired Tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2023;81(21):2075–85.
50. Bessièrè F, Gardey K, Bouzeman A, et al. Impact of Pulmonary Valve Replacement on Ventricular Arrhythmias in Patients With Tetralogy of Fallot and Implantable Cardioverter-Defibrillator. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7(10):1285–93.
51. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42(6):563–645.
52. Oosterhof T, Van Straten A, Vliegen HW, et al. Preoperative Thresholds for Pulmonary Valve Replacement in Patients With Corrected Tetralogy of Fallot Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation* 2007;116(5):545–51.

53. Diller G-P, Kempny A, Lioukakis E, et al. Left Ventricular Longitudinal Function Predicts Life-Threatening Ventricular Arrhythmia and Death in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot. *Circulation* 2012;125(20):2440–6.
54. Geva T, Mulder B, Gauvreau K, et al. Preoperative Predictors of Death and Sustained Ventricular Tachycardia After Pulmonary Valve Replacement in Patients With Repaired Tetralogy of Fallot Enrolled in the INDICATOR Cohort. *Circulation* 2018;138(19):2106–15.
55. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life--single centre experience and review of published data. *Eur Heart J* 2012;33(11):1386–96.
56. Geva T, Gauvreau K, Powell AJ, et al. Randomized Trial of Pulmonary Valve Replacement With and Without Right Ventricular Remodeling Surgery. *Circulation* [Internet] 2010 [cited 2024 Nov 22];122(11_suppl_1). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.951178>
57. Buys R, Budts W, Delecluse C, Vanhees L. Determinants of physical activity in young adults with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2014;24(1):20–6.
58. Budts W, Borjesson M, Chessa M, et al. Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *Eur Heart J* 2013;34(47):3669–74.
59. Das BB, Young M-L, Niu J, Mendoza LE, Chan K-C, Roth T. Relation Between New York Heart Association Functional Class and Objective Measures of Cardiopulmonary Exercise in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2019;123(11):1868–73.
60. Gratz A, Hess J, Hager A. Self-estimated physical functioning poorly predicts actual exercise capacity in adolescents and adults with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2009;30(4):497–504.
61. Müller J, Hess J, Hager A. Daily physical activity in adults with congenital heart disease is positively correlated with exercise capacity but not with quality of life. *Clin Res Cardiol* 2012;101(1):55–61.
62. Schuermans A, Boerma M, Sansoni GA, et al. Exercise in patients with repaired tetralogy of Fallot: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2023;109(13):984–91.
63. Wadey CA, Weston ME, Dorobantu DM, et al. The role of cardiopulmonary exercise testing in predicting mortality and morbidity in people with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(3):513–33.

64. Diller G-P, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise Intolerance in Adult Congenital Heart Disease: Comparative Severity, Correlates, and Prognostic Implication. *Circulation* 2005;112(6):828–35.
65. Teramoto K, Sengelov M, West E, et al. Association of pulmonary hypertension and right ventricular function with exercise capacity in heart failure. *ESC Heart Fail* 2020;7(4):1635–44.
66. Francis D. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 2000;21(2):154–61.
67. Dimopoulos K, Okonko DO, Diller G-P, et al. Abnormal Ventilatory Response to Exercise in Adults With Congenital Heart Disease Relates to Cyanosis and Predicts Survival. *Circulation* 2006;113(24):2796–802.
68. Leonardi B, Gentili F, Perrone MA, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Repaired Tetralogy of Fallot: Multiparametric Overview and Correlation with Cardiac Magnetic Resonance and Physical Activity Level. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9(1):26.
69. Krieger EV, Valente AM. Tetralogy of Fallot. *Cardiol Clin* 2020;38(3):365–77.
70. Leonardi B, Calvieri C, Perrone MA, et al. Risk Factors of Right Ventricular Dysfunction and Adverse Cardiac Events in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(19):10549.
71. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599–726.
72. Goldmuntz E, Zheng Z, Shea JA. Reported practice patterns in the ambulatory care setting for patients with CHD. *Cardiol Young* 2022;32(9):1421–6.
73. Drastal M, Layton AM, Fremed MA. Characterizing the Use of Exercise Testing in Repaired Tetralogy of Fallot Patients: A Multi-Institutional Survey. *Pediatr Cardiol* 2023;44(8):1821–30.
74. Müller J, Hager A, Diller G-P, et al. Peak oxygen uptake, ventilatory efficiency and QRS-duration predict event free survival in patients late after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2015;196:158–64.
75. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise Physiology in Health and Disease. *Am Rev Respir* 1975;112(2):219-49.
76. Myers J, Buchanan N, Walsh D, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(6):1334–42.

77. Maeder MT, Wolber T, Ammann P, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Mild Heart Failure: Impact of the Mode of Exercise on Established Prognostic Predictors. *Cardiology* 2008;110(2):135–41.
78. Mazaheri R, Sadeghian M, Nazarieh M, Niederseer D, Schmied C. Performance of Heart Failure Patients with Severely Reduced Ejection Fraction during Cardiopulmonary Exercise Testing on Treadmill and Cycle Ergometer; Similarities and Differences. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(24):12958.
79. Leonardi B, Sollazzo F, Gentili F, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing after Surgical Repair of Tetralogy of Fallot—Does Modality Matter? *J Clin Med* 2024;13(5):1192.
80. Babu-Narayan SV, Diller G-P, Gheta RR, et al. Clinical Outcomes of Surgical Pulmonary Valve Replacement After Repair of Tetralogy of Fallot and Potential Prognostic Value of Preoperative Cardiopulmonary Exercise Testing. *Circulation* 2014;129(1):18–27.
81. Rashid I, Mahmood A, Ismail TF, et al. Right ventricular systolic dysfunction but not dilatation correlates with prognostically significant reductions in exercise capacity in repaired Tetralogy of Fallot. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2020;21(8):906–13.
82. Von Sanden F, Ptushkina S, Hock J, et al. Peak Oxygen Uptake on Cardiopulmonary Exercise Test Is a Predictor for Severe Arrhythmic Events during Three-Year Follow-Up in Patients with Complex Congenital Heart Disease. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9(7):215.
83. Giardini A, Specchia S, Tacy TA, et al. Usefulness of Cardiopulmonary Exercise to Predict Long-Term Prognosis in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2007;99(10):1462–7.
84. Eshuis G, Hock J, Marchie Du Sarvaas G, et al. Exercise capacity in patients with repaired Tetralogy of Fallot aged 6 to 63 years. *Heart* 2022;108(3):186–93.
85. Ávila P, Marcotte F, Dore A, et al. The impact of exercise on ventricular arrhythmias in adults with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2016;219:218–24.
86. Leonardi B, Cifra B. The Role of Cardiopulmonary Testing to Risk Stratify Tetralogy of Fallot Patients. *CJC Pediatr Congenit Heart Dis* 2023;2(6):314–21.
87. Hall JE and Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 14th Elsevier. Chapter 9, the Cardiac Cycle (Figure 9-1).
88. Katz AM, Zile MR. New Molecular Mechanism in Diastolic Heart Failure. *Circulation* 2006;113(16):1922–5.

89. Remme EW, Opdahl A, Smiseth OA. Mechanics of left ventricular relaxation, early diastolic lengthening, and suction investigated in a mathematical model. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2011;300(5):H1678–87.
90. Stehle R, Iorga B. Kinetics of cardiac sarcomeric processes and rate-limiting steps in contraction and relaxation. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48(5):843–50.
91. Helmes M, Trombita's K, Granzier H. Titin Develops Restoring Force in Rat Cardiac Myocytes. *Circ Res* 1996;79(3):619–26.
92. LeWinter MM, Granzier H. Cardiac Titin: A Multifunctional Giant. *Circulation* 2010;121(19):2137–45.
93. Granzier HL, Labeit S. The Giant Protein Titin: A Major Player in Myocardial Mechanics, Signaling, and Disease. *Circ Res* 2004;94(3):284–95.
94. Jöbsis PD, Ashikaga H, Wen H, et al. The visceral pericardium: macromolecular structure and contribution to passive mechanical properties of the left ventricle. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2007;293(6):H3379–87.
95. Sabbah HN, Anbe DT, Stein PD. Can the human right ventricle create a negative diastolic pressure suggestive of suction? *Cathet Cardiovasc Diagn* 1981;7(3):259–67.
96. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, et al. A Noninvasive Method for Assessing Impaired Diastolic Suction in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112(19):2921–9.
97. Firstenberg MS, Smedira NG, Greenberg NL, et al. Relationship Between Early Diastolic Intraventricular Pressure Gradients, an Index of Elastic Recoil, and Improvements in Systolic and Diastolic Function. *Circulation* 2001;104:1330-5.
98. Pérez Del Villar C, Bermejo J, Rodríguez-Pérez D, et al. The role of elastic restoring forces in right-ventricular filling. *Cardiovasc Res* 2015;107(1):45–55.
99. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and Models in Heart Failure: The Biomechanical Model and Beyond. *Circulation* 2005;111(21):2837–49.
100. Nikolić S, Yellin EL, Tamura K, et al. Passive properties of canine left ventricle: diastolic stiffness and restoring forces. *Circ Res* 1988;62(6):1210–22.
101. Muraru D, Haugaa K, Donal E, et al. Right ventricular longitudinal strain in the clinical routine: a state-of-the-art review. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2022;23(7):898–912.
102. 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685–713.

103. Puchalski MD, Williams RV, Askovich B, Minich LL, Mart C, Tani LY. Assessment of Right Ventricular Size and Function: Echo Versus Magnetic Resonance Imaging. *Congenit Heart Dis* 2007;2(1):27–31.
104. Valente AM, Cook S, Festa P, et al. Multimodality Imaging Guidelines for Patients with Repaired Tetralogy of Fallot: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(2):111–41.
105. D’Anna C, Caputi A, Natali B, et al. Improving the role of echocardiography in studying the right ventricle of repaired tetralogy of Fallot patients: comparison with cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34(3):399–406.
106. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Speckle-Tracking Echocardiography: A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med* 2011;30(1):71–83.
107. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a Common Standard for 2D Speckle Tracking Echocardiography: Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(2):183–93.
108. Abou R, Van Der Bijl P, Bax JJ, Delgado V. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart* 2020;106(18):1438–44.
109. Reant P, Metras A, Detaille D, et al. Impact of Afterload Increase on Left Ventricular Myocardial Deformation Indices. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(12):1217–28.
110. Van Rosendaal PJ, Taha K, Guglielmo M, et al. Prognostic significance of echocardiographic deformation imaging in adult congenital heart disease. *Eur J Clin Invest* 2024;54(8):e14200.
111. Scherptong RWC, Mollema SA, Blom NA, et al. Right ventricular peak systolic longitudinal strain is a sensitive marker for right ventricular deterioration in adult patients with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25(7):669–76.
112. Van Grootel RWJ, Van Den Bosch AE, Baggen VJM, et al. The Prognostic Value of Myocardial Deformation in Adult Patients With Corrected Tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(7):866–875.e2.
113. Orwat S, Diller G-P, Kempny A, et al. Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 2016;102(3):209–15.
114. Carlsson M, Ugander M, Heiberg E, Arheden H. The quantitative relationship between longitudinal and radial function in left, right, and total heart pumping in humans. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2007;293(1):H636–44.

115. Meris A, Faletra F, Conca C, et al. Timing and Magnitude of Regional Right Ventricular Function: A Speckle Tracking-Derived Strain Study of Normal Subjects and Patients with Right Ventricular Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(8):823–31.
116. Cameli M, Lisi M, Righini FM, et al. Speckle tracking echocardiography as a new technique to evaluate right ventricular function in patients with left ventricular assist device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(4):424–30.
117. Cameli M, Bernazzali S, Lisi M, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain and Right Ventricular Stroke Work Index in Patients With Severe Heart Failure: Left Ventricular Assist Device Suitability for Transplant Candidates. *Transplant Proc* 2012;44(7):2013–5.
118. Tadic M, Nita N, Schneider L, et al. The Predictive Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Pulmonary Hypertension, Heart Failure, and Valvular Diseases. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:698158.
119. Cameli M, Righini FM, Lisi M, Mondillo S. Right ventricular strain as a novel approach to analyze right ventricular performance in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2014;19(5):603–10.
120. Gao Y, Li H, He L, et al. Superior prognostic value of right ventricular free wall compared to global longitudinal strain in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:996398.
121. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2018;19(6):591–600.
122. Nagy VK, Széplaki G, Apor A, et al. Role of Right Ventricular Global Longitudinal Strain in Predicting Early and Long-Term Mortality in Cardiac Resynchronization Therapy Patients. *PLOS ONE* 2015;10(12):e0143907.
123. García-Martín A, Moya-Mur J-L, Carbonell-San Román SA, et al. Four chamber right ventricular longitudinal strain versus right free wall longitudinal strain. Prognostic value in patients with left heart disease. *Cardiol J* 2016;23(2):189–94.
124. Carluccio E, Biagioli P, Lauciello R, et al. Superior Prognostic Value of Right Ventricular Free Wall Compared to Global Longitudinal Strain in Patients With Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(7):836-844.e1.
125. Kempny A, Diller G-P, Orwat S, et al. Right ventricular–left ventricular interaction in adults with Tetralogy of Fallot: A combined cardiac magnetic resonance and echocardiographic speckle tracking study. *Int J Cardiol* 2012;154(3):259–64.

126. Sabate Rotes A, Bonnichsen CR, Reece CL, et al. Long-Term Follow-Up in Repaired Tetralogy of Fallot: Can Deformation Imaging Help Identify Optimal Timing of Pulmonary Valve Replacement? *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(12):1305–10.
127. Menting ME, Van Den Bosch AE, McGhie JS, et al. Assessment of ventricular function in adults with repaired Tetralogy of Fallot using myocardial deformation imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2015;jev090.
128. Miyake M, Abe R, Matsutani H, et al. Relationship between right and left ventricular diastolic dysfunction assessed by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37(2):569–76.
129. Zachos P, Nevrás V, Milaras N, et al. The value of myocardial strain imaging in the evaluation of patients with repaired Tetralogy of Fallot: a review of the literature. *Heart Fail Rev* 2022;28(1):97–112.
130. Chowdhury SM, Hijazi ZM, Fahey JT, et al. Speckle-Tracking Echocardiographic Measures of Right Ventricular Function Correlate With Improvement in Exercise Function After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(9):1036–44.
131. Kutty S, Danford DA. Pediatric and Adult Congenital Heart Disease Imaging: Choices and Considerations. *J Ultrasound Med* 2013;32(8):1351–2.
132. Nazarian S, Beinart R, Halperin HR. Magnetic Resonance Imaging and Implantable Devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6(2):419–28.
133. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30(4):303–71.
134. Kavurt AV, Paç FA, Koca S, Mutlu Mihçioğlu A, Yiğit H. The evaluation of right ventricular systolic function in patients with repaired Tetralogy of Fallot by conventional echocardiographic methods and speckle tracking echocardiography: Compared with the gold standard cardiac magnetic resonance. *Echocardiography* 2019;36(12):2251–8.
135. Oliveira ALA, De Oliveira MEP, Guimarães LV, et al. Evaluation of right ventricle systolic function after tetralogy of Fallot repair: A systematic review comparing cardiac magnetic resonance and global longitudinal strain. *Echocardiography* 2023;40(1):4–14.
136. Kempny A, Fernández-Jiménez R, Orwat S, et al. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of fallot and healthy controls. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14(1):25.

137. Jing L, Wehner GJ, Suever JD, et al. Left and right ventricular dyssynchrony and strains from cardiovascular magnetic resonance feature tracking do not predict deterioration of ventricular function in patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18(1):49.
138. Kalaitzidis P, Orwat S, Kempny A, et al. Biventricular dyssynchrony on cardiac magnetic resonance imaging and its correlation with myocardial deformation, ventricular function and objective exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2018;264:53–7.
139. Perez Del Villar C, Prieto-Arevalo R, Garcia-Carreño J, et al. Validation of Noninvasive Indices of Right Ventricular Diastolic Function. Submitted for publication.
140. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(4):277–314.
141. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2022;23(2):e34–61.
142. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures: A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation* 2000;102(15):1788–94.
143. Bhella PS, Pacini EL, Prasad A, et al. Echocardiographic Indices Do Not Reliably Track Changes in Left-Sided Filling Pressure in Healthy Subjects or Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4(5):482–9.
144. Wang J, Houry DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global Diastolic Strain Rate for the Assessment of Left Ventricular Relaxation and Filling Pressures. *Circulation* 2007;115(11):1376–83.
145. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Usefulness of New Diastolic Strain and Strain Rate Indexes for the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure. *Am J Cardiol* 2008;101(10):1504–9.
146. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, et al. Speckle Tracking Global Strain Rate E/E' Predicts LV Filling Pressure More Accurately Than Traditional Tissue Doppler E/E'. *Echocardiography* 2012;29(4):404–10.
147. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7(1):6.

148. Inoue K, Khan FH, Remme EW, et al. Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2021;23(1):61–70.
149. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(1):1–64.
150. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, et al. Reappraisal of the Use of Inferior Vena Cava for Estimating Right Atrial Pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(7):857–61.
151. Nageh MF, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA, Nagueh SF. Estimation of Mean Right Atrial Pressure Using Tissue Doppler Imaging. *Am J Cardiol* 1999;84(12):1448-51.
152. Sundereswaran L, Nagueh SF, Vardan S, et al. Estimation of left and right ventricular filling pressures after heart transplantation by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 1998;82(3):352–7.
153. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of Mean Right Atrial Pressure to Echocardiographic and Doppler Parameters of Right Atrial and Right Ventricular Function. *Circulation* 1996;93(6):1160–9.
154. Elif Sade L, Gulmez O, Eroglu S, Sezgin A, Muderrisoglu H. Noninvasive Estimation of Right Ventricular Filling Pressure by Ratio of Early Tricuspid Inflow to Annular Diastolic Velocity in Patients with and Without Recent Cardiac Surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(8):982–8.
155. Yogeswaran A, Rako ZA, Yildiz S, et al. Echocardiographic evaluation of right ventricular diastolic function in pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2023;9(5):00226–2023.
156. Aboulhosn JA, Lluri G, Gurvitz MZ, et al. Left and Right Ventricular Diastolic Function in Adults With Surgically Repaired Tetralogy of Fallot: A Multi-institutional Study. *Can J Cardiol* 2013;29(7):866–72.
157. DiLorenzo M, Hwang W, Goldmuntz E, Ky B, Mercer-Rosa L. Diastolic dysfunction in tetralogy of Fallot: Comparison of echocardiography with catheterization. *Echocardiography* 2018;35(10):1641–8.
158. Hayabuchi Y, Sakata M, Ohnishi T, Inoue M, Kagami S. Ratio of Early Diastolic Tricuspid Inflow to Tricuspid Lateral Annulus Velocity Reflects Pulmonary Regurgitation Severity but Not Right Ventricular Diastolic Function in Children With Repaired Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2013;34(5):1112–7.

159. Cullen S, Shore D, Redington A. Characterization of Right Ventricular Diastolic Performance After Complete Repair of Tetralogy of Fallot: Restrictive Physiology Predicts Slow Postoperative Recovery. *Circulation* 1995;91(6):1782–9.
160. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CGH, Redington AN. Right Ventricular Diastolic Function 15 to 35 Years After Repair of Tetralogy of Fallot: Restrictive Physiology Predicts Superior Exercise Performance. *Circulation* 1995;91(6):1775–81.
161. Redington AN, Penny D, Rigby ML, Hayes A. Antegrade diastolic pulmonary arterial flow as a marker of right ventricular restriction after complete repair of pulmonary atresia with intact septum and critical pulmonary valvar stenosis. *Cardiol Young* 1992;2(4):382–6.
162. Norgard G, Gatzoulis MA, Josen M, Cullen S, Redington AN. Does restrictive right ventricular physiology in the early postoperative period predict subsequent right ventricular restriction after repair of tetralogy of Fallot? *Heart* 1998;79(5):481–4.
163. Samyn MM, Kwon EN, Gorentz JS, et al. Restrictive versus Nonrestrictive Physiology Following Repair of Tetralogy of Fallot: Is There a Difference? *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(7):746–55.
164. Munkhammar P, Cullen S, Jögi P, De Leval M, Elliott M, Norgård G. Early age at repair prevents restrictive right ventricular (RV) physiology after surgery for tetralogy of Fallot (TOF). *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):1083–7.
165. Sachdev MS, Bhagyavathy A, Varghese R, Coelho R, Kumar RS. Right Ventricular Diastolic Function After Repair of Tetralogy of Fallot. 2006;27(2).
166. Lu JC, Cotts TB, Agarwal PP, Attili AK, Dorfman AL. Relation of Right Ventricular Dilation, Age of Repair, and Restrictive Right Ventricular Physiology With Patient-Reported Quality of Life in Adolescents and Adults With Repaired Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2010;106(12):1798–802.
167. Ahmad N, Kantor PF, Grosse-Wortmann L, et al. Influence of RV Restrictive Physiology on LV Diastolic Function in Children after Tetralogy of Fallot Repair. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25(8):866–73.
168. Lee W, Yoo S-J, Roche SL, et al. Determinants and functional impact of restrictive physiology after repair of tetralogy of Fallot: New insights from magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 2013;167(4):1347–53.
169. Van Den Eynde J, Derdeyn E, Schuermans A, et al. End-Diastolic Forward Flow and Restrictive Physiology in Repaired Tetralogy of Fallot: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2022;11(7):e024036.
170. Takahashi T, Saiki H, Sato A, et al. Significance of End-Diastolic Forward Flow in Patients With Repaired Tetralogy of Fallot. *Circ J* 2024;88:73-80.

171. Spadaro J, Bing OH, Gaasch WH, Weintraub RM. Pericardial modulation of right and left ventricular diastolic interaction. *Circ Res* 1981;48(2):233–8.
172. Baker AE, Dani R, Smith ER, Tyberg JV, Belenkie I. Quantitative assessment of independent contributions of pericardium and septum to direct ventricular interaction. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 1998;275(2):H476–83.
173. Puwanant S, Park M, Popović ZB, et al. Ventricular Geometry, Strain, and Rotational Mechanics in Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2010;121(2):259–66.
174. Weber KT, Janicki JS, Shroff S, Fishman AP. Contractile mechanics and interaction of the right and left ventricles. *Am J Cardiol* 1981;47(3):686–95.
175. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;40(4):289–308.
176. Zhong L, Gobeawan L, Su Y, et al. Right ventricular regional wall curvedness and area strain in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2012;302(6):H1306–16.
177. Pasipoularides A, Shu M, Shah A, Womack MS, Glower DD. Diastolic right ventricular filling vortex in normal and volume overload states. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2003;284(4):H1064–72.
178. Hirtler D, Garcia J, Barker AJ, Geiger J. Assessment of intracardiac flow and vorticity in the right heart of patients after repair of tetralogy of Fallot by flow-sensitive 4D MRI. *Eur Radiol* 2016;26(10):3598–607.
179. Martínez-Legazpi P, Bermejo J, Benito Y, et al. Contribution of the Diastolic Vortex Ring to Left Ventricular Filling. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(16):1711–21.
180. Pasipoularides A. Clinical assesment of ventricular ejection dynamics with and without outflow obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(4):859–82.
181. Pasipoularides A, Murgo JP, Bird JJ, Craig WE. Fluid dynamics of aortic stenosis: mechanisms for the presence of subvalvular pressure gradients. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 1984;246(4):H542–50.
182. Hatle L, Brubakk A, Tromsdal A, Angelsen B. Noninvasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler ultrasound. *Heart* 1978;40(2):131–40.
183. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Non-invasive assessment of aortic stenosis by Doppler ultrasound. *Heart* 1980;43(3):284–92.
184. Yotti R, Bermejo J, Desco MM, et al. Doppler-Derived Ejection Intraventricular Pressure Gradients Provide a Reliable Assessment of Left Ventricular Systolic Chamber Function. *Circulation* 2005;112(12):1771–9.

185. Yotti R, Bermejo J, Benito Y, et al. Noninvasive Estimation of the Rate of Relaxation by the Analysis of Intraventricular Pressure Gradients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4(2):94–104.
186. Yotti R, Bermejo J, Benito Y, et al. Validation of Noninvasive Indices of Global Systolic Function in Patients With Normal and Abnormal Loading Conditions: A Simultaneous Echocardiography Pressure–Volume Catheterization Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7(1):164–72.
187. Cortina C, Bermejo J, Yotti R, et al. Noninvasive Assessment of the Right Ventricular Filling Pressure Gradient. *Circulation* 2007;116(9):1015–23.
188. Bermejo J, Antoranz JC, Yotti R, Moreno M, García-Fernández MA. Spatio-temporal mapping of intracardiac pressure gradients. A solution to Euler's equation from digital postprocessing of color Doppler M-mode echocardiograms. *Ultrasound Med Biol* 2001;27(5):621–30.
189. Van Den Berg J, Wielopolski PA, Meijboom FJ, et al. Diastolic Function in Repaired Tetralogy of Fallot at Rest and during Stress: Assessment with MR Imaging. *Radiology* 2007;243(1):212–9.
190. Norgård G, Gatzoulis MA, Moraes F, et al. Relationship Between Type of Outflow Tract Repair and Postoperative Right Ventricular Diastolic Physiology in Tetralogy of Fallot: Implications for Long-term Outcome. *Circulation* 1996;94(12):3276–80.
191. Meierhofer C, Tavakkoli T, Kühn A, et al. Importance of Non-invasive Right and Left Ventricular Variables on Exercise Capacity in Patients with Tetralogy of Fallot Hemodynamics. *Pediatr Cardiol* 2017;38(8):1569–74.
192. Ta HT, Critser PJ, Alsaied T, et al. Modified Ventricular Global Function Index Correlates With Exercise Capacity in Repaired Tetralogy of Fallot. *J Am Heart Assoc* 2020;9(14):e016308.
193. Meadows J, Powell AJ, Geva T, Dorfman A, Gauvreau K, Rhodes J. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Correlates of Exercise Capacity in Patients With Surgically Repaired Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2007;100(9):1446–50.
194. Steinmetz M, Stümpfig T, Seehase M, et al. Impaired Exercise Tolerance in Repaired Tetralogy of Fallot Is Associated With Impaired Biventricular Contractile Reserve: An Exercise-Stress Real-Time Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14(8):e011823.
195. Avesani M, Borrelli N, Krupickova S, et al. Echocardiography and cardiac magnetic resonance in children with repaired tetralogy of Fallot: New insights in cardiac mechanics and exercise capacity. *Int J Cardiol* 2020;321:144–9.

196. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, et al. Percutaneous Pulmonary Valve Implantation: Impact of Evolving Technology and Learning Curve on Clinical Outcome. *Circulation* 2008;117(15):1964–72.
197. Luo S, Li J, Yang D, Zhou Y, An Q, Chen Y. Right ventricular outflow tract systolic function correlates with exercise capacity in patients with severe right ventricle dilatation after repair of tetralogy of Fallot. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;24(5):755–61.
198. Dobson RJ, Ramparsad N, Walker NL, McConnachie A, Danton MHD. Outcomes of adults with repaired tetralogy of Fallot from the national Scottish Cohort. *Cardiol Young* 2021;31(8):1306–14.
199. Bhatt SM, Wang Y, Elci OU, et al. Right Ventricular Contractile Reserve Is Impaired in Children and Adolescents With Repaired Tetralogy of Fallot: An Exercise Strain Imaging Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(1):135–44.
200. Samman A, Schwerzmann M, Balint OH, et al. Exercise capacity and biventricular function in adult patients with repaired tetralogy of Fallot. *Am Heart J* 2008;156(1):100–5.
201. Friedberg MK, Fernandes FP, Roche SL, et al. Relation of right ventricular mechanics to exercise tolerance in children after tetralogy of Fallot repair. *Am Heart J* 2013;165(4):551–7.
202. Arroyo-Rodríguez C, Fritche-Salazar JF, Posada-Martínez EL, et al. Right ventricular free wall strain predicts functional capacity in patients with repaired Tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020;36(4):595–604.
203. Alghamdi MH, Mertens L, Lee W, Yoo S-J, Grosse-Wortmann L. Longitudinal right ventricular function is a better predictor of right ventricular contribution to exercise performance than global or outflow tract ejection fraction in tetralogy of Fallot: A combined echocardiography and Magnetic Resonance Study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2013;14(3):235–9.
204. Vitarelli A, Capotosto L, Miraldi F, et al. Biventricular interaction and aortic function in adult patients with repaired tetralogy of Fallot: a two-dimensional–three-dimensional speckle-tracking echocardiographic study. *Eur Heart J - Imaging Methods Pract* 2024;2(1):qyae015.
205. Kutty S, Shang Q, Joseph N, et al. Abnormal right atrial performance in repaired tetralogy of Fallot: A CMR feature tracking analysis. *Int J Cardiol* 2017;248:136–42.
206. Luijnenburg SE, Peters RE, Van Der Geest RJ, et al. Abnormal right atrial and right ventricular diastolic function relate to impaired clinical condition in patients operated for tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2013;167(3):833–9.

207. Vitarelli A, Capotosto L, Mangieri E, Tanzilli G, Viceconte N, Miraldi F. A Novel Index of Right Ventriculoarterial Coupling in Adult Patients With Repaired Tetralogy of Fallot Using Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2023;36(3):341–3.
208. Broberg CS, Huang J, Hogberg I, et al. Diffuse LV Myocardial Fibrosis and its Clinical Associations in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9(1):86–7.
209. 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.e14.
210. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15(1):35.
211. Rubin DB. Statistical Matching Using File Concatenation With Adjusted Weights and Multiple Imputations. *J Bus Econ Stat* 1986;4(1):87–94.
212. Little RJA. Missing-Data Adjustments in Large Surveys. *J Bus Econ Stat* 1988;6(3):287–96.
213. Buuren SV, Groothuis-Oudshoorn K. **mice** : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* [Internet] 2011 [cited 2024 Nov 3];45(3). Available from: <http://www.jstatsoft.org/v45/i03/>
214. Azur MJ, Stuart EA, Frangakis C, Leaf PJ. Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *Int J Methods Psychiatr Res* 2011;20(1):40–9.
215. Egbe AC, Pellikka PA, Miranda WR, et al. Echocardiographic predictors of severe right ventricular diastolic dysfunction in tetralogy of Fallot: Relations to patient outcomes. *Int J Cardiol* 2020;306:49–55.
216. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, et al. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2018;137(7):693–704.
217. Apitz C, Latus H, Binder W, et al. Impact of restrictive physiology on intrinsic diastolic right ventricular function and lusitropy in children and adolescents after repair of tetralogy of Fallot. *Heart* 2010;96(22):1837–41.
218. Moriyama H, Murata M, Tsugu T, et al. The clinical value of assessing right ventricular diastolic function after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34(6):875–82.

219. Caneo LF, Turquetto ALR, Boschiero MN, et al. Long-Term Effects of Pulmonary Valve Implantation and Prosthesis Evolution in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot. *Arq Bras Cardiol* 2024;121(7):e20230585.
220. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13(1):9.
221. Sabate Rotes A, Johnson JN, Burkhart HM, Eidem BW, Allison TG, Driscoll DJ. Cardiorespiratory Response to Exercise before and after Pulmonary Valve Replacement in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot: A Retrospective Study and Systematic Review of the Literature: Exercise Testing after PVR in TOF. *Congenit Heart Dis* 2015;10(3):263–70.
222. Loke Y-H, Capuano F, Kollar S, et al. Abnormal Diastolic Hemodynamic Forces: A Link Between Right Ventricular Wall Motion, Intracardiac Flow, and Pulmonary Regurgitation in Repaired Tetralogy of Fallot. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:929470.
223. Mølmen KS, Almquist NW, Skattebo Ø. Effects of Exercise Training on Mitochondrial and Capillary Growth in Human Skeletal Muscle: A Systematic Review and Meta-Regression. *Sports Med* [Internet] 2024 [cited 2024 Nov 16]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40279-024-02120-2>
224. Åstrand P-O. Human Physical Fitness With Special Reference to Sex and Age. *Physiol Rev* 1956;36(3):307–35.
225. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction: A Comparative Doppler-Conductance Catheterization Study. *Circulation* 2007;116(6):637–47.
226. Ait Ali L, Trocchio G, Crepaz R, et al. Left ventricular dysfunction in repaired tetralogy of Fallot: incidence and impact on atrial arrhythmias at long term-follow up. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32(9):1441–9.