



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**VARIAZIONE POST-PROCEDURALE DELLA CAPACITÀ
FUNZIONALE IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA
TRICUSPIDALICA SEVERA SOTTOPOSTI A RIPARAZIONE
PERCUTANEA.**

Relatore:

Ch.mo Prof. Giuseppe PATTI

Candidato:

Matteo ARIOLI

Matricola 20031919

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia	1
1. INTRODUZIONE	4
1.1 Insufficienza tricuspide: incidenza, prevalenza e caratterizzazione.....	4
1.2 Indicazione alla riparazione della valvola tricuspide	9
1.3 Riparazione valvolare chirurgica.....	10
1.4 Razionale e tecniche percutanee di riparazione della valvola tricuspide	13
1.5 Il test da sforzo cardiopolmonare: uno strumento per valutare la capacità funzionale e prognosi nei pazienti con scompenso cardiaco	15
2. METODI	20
2.1 Popolazione dello studio	20
2.2 Procedura di riparazione percutanea della valvola tricuspide	21
2.3 Dati ecocardiografici.....	21
2.4 Dati di laboratorio	21
2.5 Test da sforzo cardiopolmonare	22
2.6 Obiettivi dello studio.....	22
2.7 Analisi statistica	23
3. RISULTATI	24
3.1.1 Analisi descrittiva della popolazione al baseline.....	24
3.2 Dati del test cardiopolmonare	26
3.3 Variazione endpoint secondari.....	28
3.4 Analisi box plot della variazione di VO ₂ picco e del picco del polso di O ₂ predetto	29
4. DISCUSSIONE	32
5. CONCLUSIONI	36
6. BIBLIOGRAFIA	37

1. INTRODUZIONE

1.1 Insufficienza tricuspide: incidenza, prevalenza e caratterizzazione

Si definisce insufficienza tricuspide (IT) l'incontinenza della valvola tricuspide che causa un passaggio di sangue, durante la sistole, in senso retrogrado dal ventricolo destro all'atrio destro. Si tratta di una condizione frequente, ma che spesso è stata trascurata rispetto alle malattie del cuore sinistro: studi epidemiologici suggeriscono che una IT moderata o severa colpisca almeno 1,6 milioni di abitanti negli Stati Uniti [1-3]. Come per le insufficienze valvolari del cuore sinistro, il ventricolo sottoposto a sovraccarico di volume alla fine si scompensa in maniera irreversibile. Storicamente, la valvola tricuspide è stata considerata una struttura passiva sul lato venoso sistemico del cuore, senza una funzione clinicamente significativa. In chirurgia era consuetudine credere che la malattia della valvola mitrale fosse il vero colpevole e che l'insufficienza tricuspide fosse una scoperta secondaria in grado di risolversi dopo il trattamento chirurgico del processo patologico primario della valvola mitrale. Poiché l'IT viene diagnosticata più frequentemente in pazienti con comorbidità, molti medici l'hanno sempre considerata come uno *spettatore innocente* delle malattie più gravi del cuore sinistro e della vascolarizzazione polmonare. In assenza di malattie del cuore sinistro, i segni e i sintomi clinici di una grave insufficienza tricuspide, come edema, affaticamento e intolleranza all'esercizio, sono spesso scambiati per segni e sintomi normali dell'invecchiamento, portando a ritardi nella diagnosi e nel trattamento. Gli studi sulla storia naturale sottolineano la necessità di una diagnosi precoce; la sopravvivenza è progressivamente più breve con l'aumentare della gravità dell'insufficienza tricuspide [4]. Le lacune nella nostra comprensione del processo patologico della valvola tricuspide, le sfide diagnostiche e l'incertezza sul momento appropriato degli interventi terapeutici hanno contribuito all'alta mortalità tra i pazienti trattati con terapia medica, così come nei pazienti non trattati con terapia medica con una grave insufficienza tricuspide.

I pazienti con severa insufficienza tricuspide presentano segni e sintomi di insufficienza cardiaca cronica del cuore destro, tra cui ritenzione sistemica di liquidi, con aumento della pressione venosa giugulare, edema periferico ed ascite, ridotto assorbimento intestinale ed anasarca, ridotta riserva cardiaca con intolleranza all'esercizio, dispnea, scarsa capacità funzionale e ridotto output cardiaco, con danni progressivi agli organi terminali causati da una

combinazione di congestione venosa degli organi terminali e ipoperfusione. La malattia negli stadi avanzati è associata a cachessia dovuta a scarso assorbimento dei nutrienti, così come a uno stato proinfiammatorio sistemico. I segni e i sintomi di ridotto output cardiaco possono anche essere confusi con un'insufficienza cardiaca sinistra, ritardando ulteriormente una diagnosi tempestiva del rigurgito tricuspide. Anche se molti segni e sintomi di grave rigurgito tricuspide possono inizialmente rispondere ai diuretici, un ridotto output cardiaco, così come altri cambiamenti neuroormonali, possono portare a malattia epatica (la sindrome cardio-epatica) e malattia renale (la sindrome cardio-renale). La sindrome cardio-epatica non solo aumenta il rischio di sanguinamento nei pazienti con insufficienza tricuspide, ma è anche un forte predittore indipendente di morte o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca entro 1 anno dopo la terapia percutanea della valvola tricuspide.

Classification	Etiologies
Structural abnormality of the tricuspid valve apparatus	
Primary TR: ~10-15% of patients	
Degenerative Disease	<ul style="list-style-type: none"> • Prolapse • Flail
Congenital	<ul style="list-style-type: none"> • Ebstein's Anomaly • Leaflet clefts
Acquired	<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatic disease (usually with left-side disease) • Infective endocarditis • Endomyocardial fibrosis • Carcinoid disease, serotonin active drugs • Traumatic (blunt chest injury, laceration) • Iatrogenic <ul style="list-style-type: none"> • Right ventricular biopsy • Drugs (e.g. exposure to fenfluramine-phenentermine, or methysergide)
	Radiation therapy of the mediastinum
Morphological normal leaflets with annular dilatation and/or leaflet tethering	
Functional TR: ~ 80% of patients	
Ventricular secondary TR	<ul style="list-style-type: none"> • Left heart diseases (left ventricular dysfunction or left heart valve diseases) resulting in pulmonary hypertension • Primary pulmonary hypertension • Secondary pulmonary hypertension (e.g. chronic lung disease, pulmonary thromboembolism, left-to-right shunt) • Right ventricular dysfunction from any cause (e.g. myocardial diseases, ischemic heart disease, chronic right ventricular pacing)
Atrial secondary TR	<ul style="list-style-type: none"> • Atrial fibrillation • Heart Failure with preserved ejection fraction
Cardiac tumors (particularly right atrial myxomas)	<ul style="list-style-type: none"> • Right atrial myxomas
Cardiac implantable electronic device (CIED) induced TR (~ 5% of patients)	
Primary CIED-induced TR	<ul style="list-style-type: none"> • CIED caused by direct interaction of the lead on the valve leaflets)
Secondary CIED-induced TR	<ul style="list-style-type: none"> • Incidental CIED, with TR due to functional etiologies or pacing related remodeling

Figura 1. Classificazione dell'insufficienza tricuspide.

Le aritmie atriali - in particolare, la fibrillazione atriale (FA) - sono comuni nei pazienti con insufficienza tricuspide e si verificano sia nella malattia valvolare incidente che progressiva. La fibrillazione atriale è stata associata a dilatazione atriale sinistra e destra, dilatazione dell'anello e rigurgito valvolare atrioventricolare, e il controllo del ritmo è associato a una riduzione del rigurgito tricuspide. Nei pazienti con normale funzione ventricolare sinistra, la fibrillazione atriale può comportare una maggiore dilatazione dell'anello tricuspide rispetto alla dilatazione dell'anello mitrale. I pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione conservata, con o senza fibrillazione atriale, hanno anche una elevata prevalenza di grave rigurgito tricuspide prognosticamente importante, dovuto alla dilatazione dell'anello e dell'atrio destro. [4]

La classificazione più comunemente utilizzata dell'IT comprende tre grossi gruppi di patologie: primaria (organica), secondaria (funzionale) e quella mediata da dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (CIEDs). Per quanto riguarda IT primaria ci si riferisce a quei pazienti che presentano delle alterazioni a livello della valvola tricuspide o dell'apparato sottovalvolare, e riguardano circa il 10-15% dei pazienti. Rientrano in questa categoria pazienti con patologia degenerativa (prolasso valvolare, flail), malattia congenita (malattia di Ebstein, presenza di cleft valvolari), malattia acquisita (malattia reumatica, endocardite infettiva, fibrosi endomiocardica, carcinoide, traumatica, iatrogena – come da biopsia ventricolare destra). Per quanto riguarda l'IT secondaria invece ci si riferisce a quel gruppo di pazienti che presentano un normale apparato valvolare e sottovalvolare, ma presentano dilatazione dell'annulus tricuspide e/o tethering dei lembi valvolari, e riguardano l'80% dei pazienti. Rientrano pertanto in questa categoria l'IT legata ad alterazione ventricolare (da ipertensione polmonare primitiva, malattie polmonari, malattie del cuore sinistro che causano un aumentato post-carico ventricolare destro, disfunzione pura ventricolare destra), da alterazione atriale (dilatazione atriale da FA) e ingombro valvolare per la presenza di tumori (come il mixoma atriale). L'ultima categoria riguarda invece i pazienti che presentano un CIED: tale dispositivo attraversando la valvola tricuspide può causare infatti IT (Figura 1). In tale categoria rientrano circa il 5% dei pazienti.

L'ecocardiografia transtoracica (TTE) è la modalità di imaging di prima scelta per la diagnosi di IT e le linee guida suggeriscono che la valutazione della gravità dovrebbe essere basata su metodi *qualitativi* (valutando la morfologia valvolare, il flusso di rigurgito al color Doppler e il segnale del jet di rigurgito al Doppler

Parameters	Mild	Moderate	Significant/ moderate- severe	Severe	Massive	Torrential
Vena contracta width	<3 mm	3–6.9 mm	6–6.9 mm	7–13 mm	14–20 mm	≥21 mm
EROA	20 mm ²	20–29 mm ²	30–39 mm ²	40–59 mm ²	60–79 mm ²	≥80 mm ²
Regurgitant volume	<15 mL	15–29 mL	30–44 mL	45–59	60–74	≥75
Regurgitant fraction 3D Echo (MRI) ^a	<25% (30%) ^a	25–44% (30–49%) ^a		≥45% (50%) ^a		
3D vena contracta				75–94 mm ²	95–114 mm ²	≥115 mm ²

^a3D Echo cutoffs from Muraru et al.⁷⁶ and MRI cutoffs from Zhan et al.⁹⁷

Figura 2. Criteri ecocardiografici per definire il grado di severità dell'insufficienza tricuspide

continuo), *semi-quantitativi* (come il diametro della vena contracta, il raggio PISA, il flusso nelle vene epatiche e l'afflusso tricuspide) e *quantitativi* (con la misurazione dell'area effettiva dell'orifizio di rigurgito – EROA, il volume di rigurgito e l'ingrandimento delle camere cardiache e dei vasi) (Figura 2). Nei pazienti con IT significativa, l'ecocardiografia transesofagea (TOE) può aggiungere ulteriori aspetti riguardanti l'eziologia e il meccanismo che causa l'IT, così come particolari dettagli anatomici che possono poi guidare a una eventuale riparazione o sostituzione valvolare. Infatti, l'ecocardiografia tradizionale 2D non è adatta per lo studio dell'anatomia e dei meccanismi fisiopatologici della valvola tricuspide rigurgitante a causa della sua posizione anteriore nel mediastino.

L'ecocardiografia tridimensionale è diventata uno strumento integrato ed essenziale per valutare l'anatomia della valvola tricuspide, definire il meccanismo della IT e valutare i volumi e la funzione dell'atrio destro e del ventricolo.

Criteri qualitativi	
Morfologia valvolare	Anormale/flail
Flusso di rigurgito al color Doppler	Jet centrali molto ampi o jet eccentrici diretti verso la parete ^a
Segnale del jet di rigurgito al Doppler continuo	Intenso/triangolare con picco di velocità precoce
Criteri semiquantitativi	
Diametro della vena contracta (mm)	>7 ^{a,b}
Raggio PISA (mm)	>9 ^c
Flusso venoso epatico ^c	Inversione del flusso in sistole
Afflusso tricuspide	Onda E dominante ≥1 m/s ^d
Criteri quantitativi	
EROA (mm ²)	≥40
Volume di rigurgito (ml/battito)	≥45
Ingrandimento delle camere cardiache/vasi	VD, AD, vena cava inferiore

AD, atrio destro; EROA, area effettiva dell'orifizio di rigurgito; PISA, area di superficie dell'isovelocità prossimale; VS, ventricolo sinistro.

^aLimite di Nyquist 50-60 cm/s.

^bPreferibilmente con metodo biplano.

^cPortando il limite di Nyquist in condizioni basali a 28 cm/s.

^dIn assenza di altre cause che possano giustificare la presenza di elevata pressione atriale destra.

Figura 3. Quantificazione del grado di insufficienza tricuspide.

La più recente quantificazione del grado di IT tiene conto di più parametri *qualitativi*, *semiquantitativi* e *quantitativi*, che permettono di suddividere l'IT in lieve, moderata, severa, massiva o torrenziale (Figura 3). Il trattamento dell'insufficienza tricuspидale dipende dalla gravità dei sintomi e dalla causa sottostante. Le opzioni di trattamento possono includere gestione dello stile vita, terapia medica o terapia chirurgica/interventistica. Mantenere uno stile di vita sano, controllare la pressione sanguigna e il diabete, e smettere di fumare possono aiutare a gestire la condizione e prevenire complicazioni. Il solo controllo dello stile di vita è possibile in pazienti che giungono a diagnosi in fasi veramente precoci, in caso contrario si rende necessario l'utilizzo di terapia medica.

I diuretici sono utili in presenza di scompenso cardiaco dovuto a disfunzione VD, prendendo eventualmente in considerazione l'aggiunta di un antialdosteronico per controbilanciare l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone associata alla congestione epatica. In alcuni casi è indicato il trattamento specifico per l'ipertensione polmonare. Nei pazienti con FA cronica la terapia per il controllo del ritmo può verosimilmente contribuire a ridurre l'entità del rigurgito e a contenere la dilatazione dell'annulus, anche se i relativi dati attualmente disponibili sono ancora limitati. Tuttavia, è da tenere presente che, in assenza di disfunzione VD avanzata o di ipertensione polmonare severa, nessuna di queste terapie deve in alcun modo comportare il differimento del trattamento chirurgico o transcateretere.

1.2 Indicazione alla riparazione della valvola tricuspide

L'insufficienza tricuspide severa si associa ad una ridotta sopravvivenza e ad un peggioramento dello scompenso cardiaco. [5-6] Nella pratica clinica gli interventi sulla valvola tricuspide sono sottoutilizzati o vengono eseguiti troppo tardivamente [7-8], laddove un appropriato timing è fondamentale al fine di evitare che si sviluppi disfunzione VD o danno d'organo

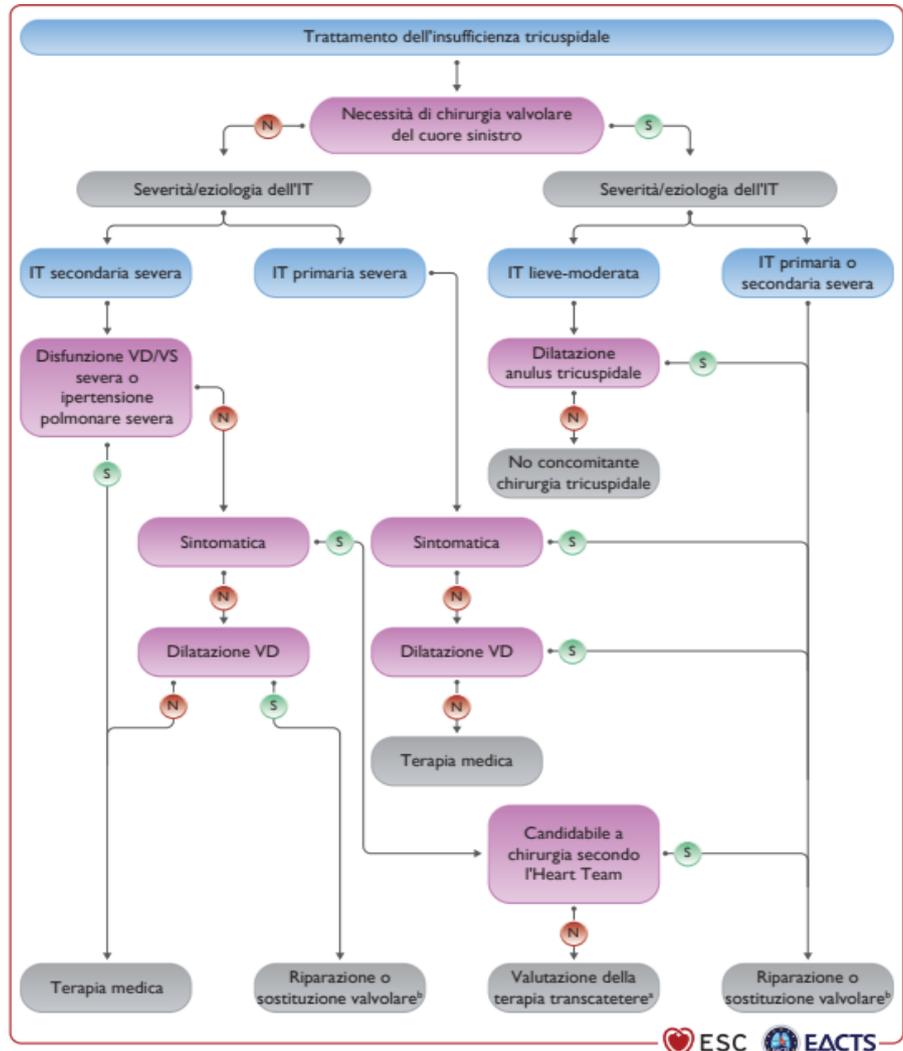


Figura 4. Trattamento dell'insufficienza tricuspide.

irreversibile con conseguente aumento del rischio chirurgico. L'intervento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici con insufficienza tricuspide primaria di grado severo, ma deve essere preso in considerazione anche in pazienti selezionati asintomatici o lievemente sintomatici ritenuti operabili che presentano dilatazione del VD o un declino della funzione ventricolare destra, anche se di fatto restano da definire con esattezza i valori soglia atti a porre l'indicazione all'intervento. Sulla base di dati osservazionali, nei pazienti con insufficienza tricuspide secondaria è sempre opportuno procedere alla riparazione valvolare in concomitanza della correzione chirurgica di lesioni delle valvole cardiache di sinistra, in quanto l'intervento non comporta un aumento del rischio operatorio ma al contrario favorisce il rimodellamento inverso del VD e, in presenza di dilatazione anulare, contribuisce a migliorare lo stato funzionale anche quando l'insufficienza tricuspide non è di grado severo

[9-10]. Non è ancora chiaro se la correzione chirurgica circoscritta alla sola valvola tricuspide determini dei benefici rispetto alla terapia medica [11], sebbene il differimento dell'intervento comporti un rischio non trascurabile di mortalità e morbilità peri-procedurale [12-13]. Tuttavia, in candidati accuratamente selezionati, l'intervento chirurgico può essere eseguito con sicurezza risultando associato ad una buona sopravvivenza a lungo termine [14] e deve pertanto essere preso in considerazione precocemente in pazienti sintomatici selezionati che siano ritenuti operabili, così come in quelli con sintomatologia lieve o assente che presentano dilatazione VD e insufficienza tricuspide severa. Nei pazienti con insufficienza tricuspide secondaria, un'escursione sistolica del piano dell'annulus tricuspide (TAPSE) <17 mm all'TTE è risultata associata a una prognosi sfavorevole [15], ma restano comunque da definire i valori soglia per la disfunzione del VD che fanno sì che l'intervento sia ritenuto futile. In caso di insufficienza tricuspide secondaria di nuova insorgenza o persistente, il reintervento sulla valvola tricuspide dopo chirurgia delle valvole cardiache di sinistra comporta un elevato rischio procedurale, verosimilmente imputabile all'indirizzamento tardivo e alle condizioni cliniche più critiche. Nell'ottica di migliorare la prognosi, in questo scenario problematico il trattamento dell'insufficienza tricuspide severa deve essere preso in considerazione anche nei pazienti asintomatici nei quali si rilevino segni di dilatazione VD o un declino della funzione VD (dopo aver escluso la presenza di disfunzione delle valvole cardiache di sinistra, di disfunzione VD o VS severa e di malattia/ipertensione polmonare (IP) severa).

1.3 Riparazione valvolare chirurgica

Il gold standard per il trattamento dell'IT grave rimane ancora la riparazione chirurgica, raccomandata secondo le linee guida dell'American Heart Association/American College of Cardiology nei seguenti casi [16]:

- nei pazienti con IT severa al momento della chirurgia della valvola sinistra;
- nei pazienti sintomatici con IT severa primaria;
- nei pazienti sintomatici con IT funzionale poco responsiva alla terapia medica ottimale, in cui coesiste una dilatazione anulare, in assenza di grave ipertensione polmonare o malattia della valvola sinistra;

- nei pazienti con IT progressiva al momento della chirurgia della valvola sinistra se hanno sofferto di insufficienza cardiaca destra o in caso di dilatazione anulare coesistente ≥ 40 mm o ≥ 21 mm/m²;
- nei pazienti sintomatici con grave IT, che hanno subito precedente chirurgia della valvola sinistra, in assenza di severa ipertensione polmonare o disfunzione sistolica del VD;
- nei pazienti asintomatici con IT severa primaria e dilatazione o disfunzione sistolica progressiva del VD.

Come per la valvola mitrale, la riparazione chirurgica della valvola tricuspide, quando possibile, dovrebbe essere preferita alla sostituzione valvolare [16]. È stato osservato che, quando eseguita contemporaneamente alla chirurgia del lato sinistro, la riparazione chirurgica della valvola tricuspide non comporta rischi operativi aggiuntivi ed è associata a un rimodellamento inverso del ventricolo destro e a un miglioramento dello stato funzionale [17]. La scelta di una tecnica chirurgica specifica dipende dallo stadio di malattia in cui viene affrontata l'IT. In presenza di dilatazione dell'anello tricuspide senza tethering significativo (altezza di coaptazione < 8 mm), è preferibile l'anuloplastica con anelli protesici [18]. I risultati dell'anuloplastica con anello protesico sono eccellenti quando eseguita nei pazienti con IT lieve o moderata, al momento della chirurgia mitralica e/o aortica: l'IT residua è trascurabile e la classe funzionale è molto migliore rispetto ai pazienti che non ricevono l'anuloplastica. Risultati meno soddisfacenti sono stati riportati quando l'anuloplastica con anello protesico viene eseguita per IT grave: sono stati identificati altri predittori preoperatori di recidiva dell'insufficienza tricuspide, tra cui: dilatazione dell'anello tricuspide, dilatazione/disfunzione del ventricolo destro, disfunzione del ventricolo sinistro, IP, FA permanente e presenza di PM intraventricolare [19]. In questo stadio è possibile eseguire alternativamente un'anuloplastica con sutura diretta (soprattutto la sutura secondo *De Vega* [20] o quella secondo *Kay* [21], quest'ultima nota anche come *bicuspidalizzazione* della valvola tricuspide). Tuttavia, sulla base delle evidenze pubblicate finora, l'anuloplastica con anello protesico è preferita alla sutura diretta poiché è risultata più resistente e associata a risultati migliori [18]. Gli anelli protesici progettati per la valvola tricuspide sono tipicamente incompleti per rispettare l'anatomia del sistema di conduzione. Esistono diversi modelli di anelli protesici disponibili: flessibili, semirigidi e rigidi. Gli anelli flessibili riducono le dimensioni dell'anello tricuspide senza ripristinarne la forma ellittica originale (anuloplastica

riduttiva). Gli anelli semirigidi e ancor più quelli rigidi sono in grado di ripristinare la forma originale senza influenzare il movimento dei lembi valvolari (rimodellamento anulare) [22]. Tuttavia, nei casi di grave dilatazione del TA (> 45 mm) senza tethering significativo dei lembi valvolari, può essere indicata un certo sottodimensionamento dell'anello protesico [23]. Se invece vi è una importante dilatazione del TA con significativo tethering dei lembi valvolari, l'anuloplastica, anche se eseguita con un sottodimensionamento dell'anello, non è sufficiente. È quindi necessario aumentare il lembo anteriore attraverso un lembo pericardico e rinforzare l'anello con un anello protesico per aumentare la superficie di coaptazione [24]. La sostituzione chirurgica della valvola tricuspide è gravata da un'elevata mortalità, principalmente perché i pazienti che necessitano di sostituzione hanno una malattia avanzata, spesso con danni agli organi terminali. Quando è necessaria la sostituzione valvolare, dovrebbe essere preferita una bioprotesi rispetto a una protesi meccanica, a causa del minor rischio di complicanze tromboemboliche.

Tuttavia, una grande proporzione di pazienti potenzialmente candidati alla chirurgia della valvola tricuspide viene respinta dal chirurgo a causa di un rischio perioperatorio proibitivo, sia perché sono stati indirizzati in uno stadio avanzato della malattia, sia perché spesso vengono indirizzati per una re-chirurgia [25].

1.4 Razionale e tecniche percutanee di riparazione della valvola tricuspide

L'ostilità ad eseguire un intervento chirurgico alla tricuspide deriva da un aumento della mortalità intraospedaliera, in particolare dopo un precedente intervento valvolare aortico o mitralico. Inoltre, la chirurgia isolata della tricuspide rimane rara: solo 5005 procedure tricuspide isolate sono state eseguite in un ampio registro statunitense contemporaneo in un periodo di 10 anni, e continua ad essere associata al più alto rischio chirurgico tra tutte le procedure valvolari nella pratica contemporanea, con tassi di mortalità di poco sotto il 10%.

Negli ultimi anni, diversi dispositivi per il trattamento transcateretere dell'IT funzionale sono stati valutati in studi preclinici e clinici preliminari. Complessivamente, il numero di pazienti trattati con uso compassionevole o programmi di fattibilità clinica è ancora limitato e mancano dati sulle conseguenze emodinamiche a lungo termine. Tuttavia, i primi segnali di sicurezza, fattibilità e beneficio clinico per alcuni dispositivi hanno suscitato grande interesse. Gli studi attuali mirano ad affrontare la questione se il trattamento transcateretere dell'IT

offre un'opzione terapeutica alternativa per i pazienti con IT funzionale severa sintomatica per scompenso cardiaco e rischio chirurgico proibitivo secondo la valutazione di un Heart Team multidisciplinare. Le attuali terapie transcateretere per l'IT funzionale possono essere divise in quattro gruppi in base alla loro modalità d'azione e al bersaglio terapeutico anatomico (Fig.5):

- Dispositivi di captazione: come la MitraClip[®], il Forma[®] e il PASCAL[®];
- Dispositivi di anuloplastica: sistemi basati su sutura oppure basati su anelli;
- Impianto eterotopico di protesi valvolari in sede cavale;
- Sostituzione tricuspide transcateretere ortotopica.

Dispositivi di coaptazione
MitraClip Forma PASCAL
Dispositivi di anuloplastica
Sistemi basati su sutura
Trialign Tricinch Anuloplastica mini-invasiva (MIA) Pledget-Assisted Suture Tricuspid Annuloplasty (PASTA)
Sistemi basati su anelli
Cardioband Millipede Anuloplastica tricuspide intrapericardica transatriale (TRAIPTA)
Impianto eterotopico di protesi valvolari in sede cavale
Sapien TricValve autoespandibile
Sostituzione tricuspide transcateretere ortotopica
NaviGate Melody Sapien

Figura 5. Classificazione dei dispositivi di trattamento percutaneo della tricuspide.

Il sistema PASCAL® (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) è costituito da uno spaziatore centrale di 10 mm che funge da riempitivo nell'orifizio rigurgitante, e viene agganciato ai

lombi valvolari da due clip azionabili separatamente o contemporaneamente.

La larghezza più stretta del dispositivo PASCAL ACE® è preferito per manovrare attraverso strutture cordali

dense. Lo spaziatore e le palette sono una singola

struttura di fili intrecciati in nitinol che agiscono come telaio flessibile per catturare i lembi valvolari e ridurre al minimo lo stress. Le chiavette in nitinol hanno una fila orizzontale di quattro elementi di ritenzione vicino alla parte superiore destinate a correre parallelamente alle fibre di collagene del lembo mitralico, riducendo potenzialmente il danno al lembo. Le chiavette possono essere azionate contemporaneamente o indipendentemente quando si afferrano i lembi, consentendo l'ottimizzazione dell'inserimento del lembo. Un meccanismo di allungamento consente il posizionamento e il riposizionamento con minor rischio di intrappolamento delle corde (Figura 6). Dopo la pubblicazione iniziale di uno studio di uso compassionevole, lo studio [26] CLASP TR (Edwards Pascal TrAnScatheter Valve RePair System in Tricuspid Regurgitation Early Feasibility Study) ha mostrato che in 34 pazienti con un'età media di 76 e IT almeno severa, il successo procedurale è stato ottenuto in 29 di essi (85%). Nonostante il 55% dei pazienti avesse un'IT torrenziale al basale, è importante notare che l'85% ha avuto almeno una riduzione di grado dell'IT e il 70% dei pazienti ha avuto almeno 2 riduzioni di grado dell'IT a 30 giorni. Recentemente, lo studio TRILUMINATE ha dimostrato come la riparazione transcateretere della valvola tricuspide sia sicura in questa tipologia di pazienti, e sia associata a un miglioramento della qualità di vita, misurato tramite il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Tuttavia, resta da determinare il miglioramento della capacità funzionale in maniera oggettiva in questa tipologia di pazienti.

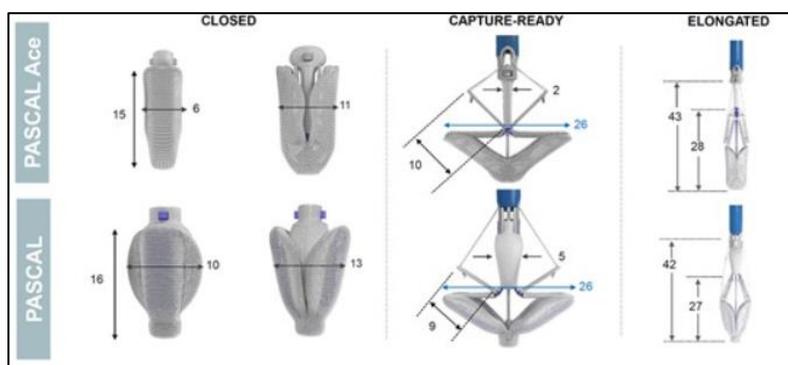


Figura 6. Il Sistema di Riparazione PASCAL presenta caratteristiche uniche, tra cui uno spaziatore centrale e palette e chiavette adiacenti che collegano l'impianto ai lembi nativi per ridurre il rigurgito.

1.5 Il test da sforzo cardiopolmonare: uno strumento per valutare la capacità funzionale e prognosi nei pazienti con scompenso cardiaco

Il test di esercizio cardiopolmonare (CPET) è un test da sforzo al cicloergometro o al treadmill (tapis roulant) che permette di integrare l'analisi elettrocardiografica, emodinamica, ventilatoria e metabolica del soggetto in un unico studio, fornendo un quadro fisiopatologico cardiopolmonare completo. Inoltre, il CPET ha aumentato notevolmente la mole di informazioni ottenibili da una procedura relativamente semplice ed economica come il test da sforzo, fornendo una visione completa dei sistemi coinvolti nel trasporto di ossigeno (O₂) dall'aria ai mitocondri e al suo utilizzo, e viceversa l'eliminazione dell'anidride carbonica (CO₂) prodotto dal metabolismo. Tuttavia, negli ultimi 20 anni, l'uso del CPET a fini prognostici (principalmente nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica) ha offuscato il suo scopo originale, ossia la sua applicazione per la valutazione funzionale dei pazienti con problematiche cardiache.

Valutazione della tolleranza allo sforzo

- Quantificazione della capacità funzionale (VO₂ di picco)
- Discernimento tra i fattori che possono limitare l'esercizio e dei meccanismi fisiopatologici alla base degli stessi

Diagnosi di scarsa tolleranza allo sforzo

- Contributo polmonare e/o cardiaco
- Sintomi slatentizzati dallo sforzo non presenti ai test cardiaci e/o polmonari a riposo
- Dispnea non spiegata dai test cardiaci e polmonari di primo livello

Inquadramento dei pazienti con malattia cardiovascolare

- Valutazione funzionale e prognosi nei pazienti con insufficienza cardiaca o cardiopatie o ipertensione polmonare
- Valutazione pre-trapianto cardiaco o impianto di dispositivi di assistenza ventricolare
- Prescrizione e valutazione dell'efficacia della riabilitazione cardiopolmonare

Inquadramento dei pazienti con malattia respiratoria

- Valutazione funzionale polmonare
- Nelle pneumopatie ostruttive croniche valutare gli eventuali co-fattori cardiologici (es. ischemia), la necessità di ulteriore supporto terapeutico e quantificare l'entità dell'ipossiemia
- Nelle patologie polmonari interstiziali valutare le anomalie precoci di scambio gassoso e la necessità di ulteriore supporto terapeutico
- Quantificare concomitante presenza di malattia vascolare polmonare
- Altro: es. fibrosi cistica, broncospasmo da sforzo

Applicazioni cliniche particolari

- Valutazione della capacità funzionale preoperatoria per chirurgia maggiore (es. chirurgia polmonare, addominale, ecc.)
- Valutazione pre-trapianto polmonare
- Valutazione capacità funzionale, prognosi e risposta alla terapia in malattie neuromuscolari o metaboliche
- Coadiuvare allenamento degli atleti

VO₂, ossigeno consumato.

Modificata da American Thoracic Society/American College of Chest Physicians⁹.

Figura 7. Indicazioni all'esecuzione del test da sforzo cardiopolmonare.

Oltre alla valutazione precisa della capacità aerobica massima, il CPET è prezioso per determinare la causa della dispnea sotto sforzo e stabilire la capacità di risposta cardiaca e polmonare all'esercizio. Le principali indicazioni all'esecuzione del CPET sono delineate nella Figura 7. Il CPET fornisce una modalità ideale per la valutazione dei pazienti che presentano dispnea all'esercizio e affaticamento, quando il clinico si trova di fronte a una vasta gamma di diagnosi differenziali che vanno dall'impairment circolatorio al decondizionamento. Gli studi diagnostici standard potrebbero non identificare la vera causa perché le riserve circolatorie e ventilatorie non possono essere

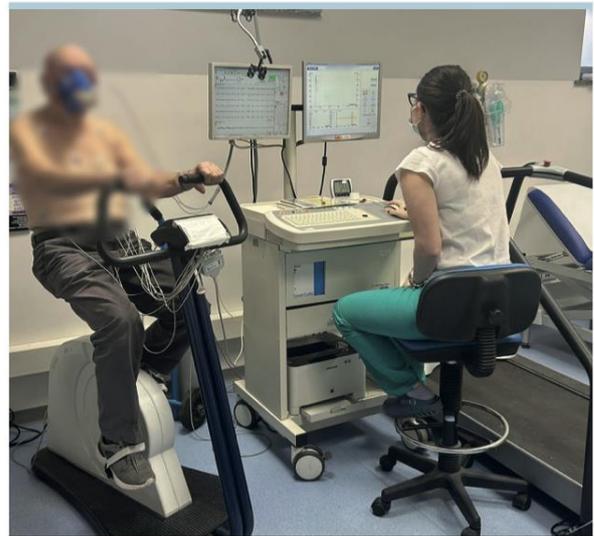


Figura 8. Esempio di strumentazione del test da sforzo cardiopolmonare.

valutate completamente dagli indici della funzione cardiaca e polmonare a riposo. Attraverso l'ottenimento dei dati dello scambio gassoso sotto la provocazione dell'esercizio, il CPET può identificare potenziali problematiche all'interno di questi sistemi. Prima di iniziare il test ergometrico, si effettua una spirometria forzata, con la stessa strumentazione che si utilizza durante la prova. Tale spirometria permette una prima valutazione della funzione respiratoria del soggetto. Il volume e la concentrazione dei gas espirati vengono valutati tramite un analizzatore collegato all'ergometro. Il sistema del CPET è connesso a una maschera (Figura 8) o a un boccaglio, indossati direttamente dal paziente. La maschera risulta più precisa in quanto minimizza le perdite d'aria, ma presenta lo svantaggio di poter indurre iperventilazione nei soggetti ansiosi, potenzialmente alterando parte dei risultati. Il test viene eseguito scegliendo una rampa da sforzo incrementale, che normalmente è calcolata tramite un algoritmo che tiene conto del genere, dell'età, del peso e dello stato di allenamento del paziente. La durata ottimale dell'esercizio deve essere di circa 10 min, con un intervallo di variabilità accettabile tra 8 e 12 min. L'elettrocardiogramma viene registrato tramite un normale elettrocardiografo a 12 derivazioni che solitamente è integrato alla macchina. Dall'elaborazione dei vari parametri ricavati dal CPET si può ottenere una visione completa della risposta cardiaca, ventilatoria, neurormonale e metabolica all'esercizio fisico del paziente. I dati ottenuti vengono raggruppati e rappresentati in particolari tabulati e grafici, di

cui i più utilizzati sono i 9 grafici di Wasserman, proposti per la prima volta nel 1987 e revisionati nel 2011 (Figura 9), che permettono l'interpretazione dell'esame. Tali grafici di Wasserman possono essere commentati come segue:

- Grafico 1: rappresenta la relazione della cinetica dei gas, rispettivamente O_2 consumato (VO_2) e CO_2 prodotta (VCO_2) all'aumentare del carico di lavoro (*work rate*, WR). Nel soggetto sano, all'aumentare del WR si osserva un aumento lineare del VO_2 e della VCO_2 , fino al raggiungimento della prima soglia anaerobica (*anaerobic threshold*, AT), al di sopra della quale aumenta più la VCO_2 che il VO_2 per via del metabolismo dell'acido lattico. Nel soggetto sano la relazione VO_2/WR risulta lineare e il valore della pendenza si attesta intorno ai 10 ml/min/W.
- Grafico 2: rappresenta l'andamento della frequenza cardiaca (FC) e del polso di O_2 , ovvero il rapporto tra VO_2 e la FC, all'aumentare del WR. Il polso di O_2 è un indice di performance cardiaca, definito quasi un surrogato della gittata sistolica, e nel soggetto sano aumenta all'aumentare del WR, per raggiungere successivamente un plateau.
- Grafico 3: rappresenta l'andamento della FC e della VCO_2 all'aumentare della VO_2 . La VCO_2 aumenta linearmente con l'aumentare della VO_2 , fino al raggiungimento della AT, quando la pendenza della curva diventa più ripida, a indicare una maggiore produzione di CO_2 per unità di O_2 .
- Grafico 4: rappresenta l'andamento degli equivalenti respiratori, ovvero il rapporto tra la ventilazione (VE) e il VO_2 (VE/VO_2) e il rapporto tra la VE e la VCO_2 (VE/VCO_2). La VE/VO_2 , dopo una riduzione iniziale, inizia a crescere fino al raggiungimento della AT, per effetto dell'aumento della ventilazione necessaria al tamponamento della CO_2 in eccesso prodotta dall'acidosi lattica (tamponamento isocapnico). La VE/VCO_2 si riduce fino al momento della compensazione respiratoria (*respiratory compensation*, RC), quando al crescere della produzione di lattati si ha iperventilazione con alcalosi respiratoria.
- Grafico 5: rappresenta l'andamento della VE rispetto al WR. Sia dopo la AT che dopo la RC, si ha un incremento della VE e quindi della pendenza della curva.
- Grafico 6: rappresenta la relazione tra VE e VCO_2 e quindi l'efficienza dell'organismo nell'eliminare la CO_2 prodotta dai processi metabolici. Durante lo sforzo il rapporto

tra VE e VCO₂ è lineare fino alla RC, quando il paziente inizia a iperventilare. Questo rapporto viene espresso mediante la pendenza della curva (VE/VCO₂ slope).

- **Grafico 7:** rappresenta l'andamento delle pressioni tele-espирatorie per la O₂ (PETO₂) e per la CO₂ (PETCO₂). La PETCO₂ aumenta durante il test incrementale fino al raggiungimento della AT; dopo il raggiungimento della AT si stabilizza (tamponamento isocapnico) e infine si riduce quando al raggiungimento della RC la VE aumenta ulteriormente. La PETO₂ si riduce durante il test incrementale, poi inizia ad aumentare con il raggiungimento della AT e con il susseguente incremento della VE, in quanto l'O₂ ventilato è maggiore di quello consumato.
- **Grafico 8:** rappresenta il variare del quoziente respiratorio (QR, ovvero il rapporto tra VCO₂ e VO₂) con l'aumento del WR. All'inizio dell'esercizio il QR è compreso tra 0.7 e 0.9. L'esercizio viene considerato massimale, dal punto di vista metabolico, quando tale rapporto raggiunge un valore >1.1.
- **Grafico 9:** rappresenta la relazione tra la VE e il volume corrente.

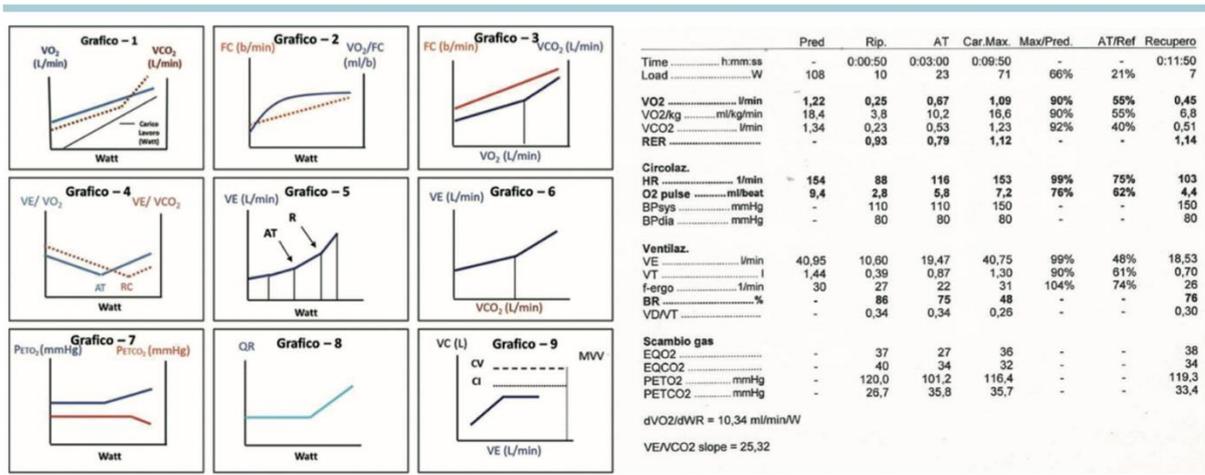


Figura 9. Rappresentazione dei 9 grafici di Wasserman e dei tabulati del test da sforzo cardiopolmonare

Nei tabulati sono espressi, in valori numerici, i parametri rappresentati nei 9 grafici di Wasserman: per ogni variabile sono indicati i valori a riposo, alla AT, al carico massimo e la percentuale del carico massimo e della AT rispetto al massimale predetto (in base a età, sesso, peso e altezza del paziente). Tra i vari parametri forniti dal CPET, il più importante è il VO_2 al picco. Per quanto riguarda il VO_2 al picco, oltre al suo valore espresso in termini assoluti, quindi in ml/kg/min, è ancor più rilevante il suo valore espresso come percentuale del valore massimale predetto per il soggetto in esame. Quest'ultima normalizzazione facilita sia la comparazione tra diversi soggetti, sia la comparazione longitudinale di un medesimo soggetto nel tempo, nonostante il potenziale variare delle sue caratteristiche biometriche. Il valore di VO_2 al picco permette di oggettivare la presenza di una limitazione della classe funzionale. Da 50 anni il CPET svolge un ruolo centrale nella valutazione anche dei pazienti con scompenso cardiaco. In tale ambito risulta importante in varie fasi: nella diagnosi, nella valutazione del rischio, nel prevedere eventi avversi e nello stratificare la gravità della malattia. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2021 confermano il CPET come strumento utile nella valutazione del paziente con scompenso cardiaco da indirizzare a eventuale trapianto di cuore, oltre che nell'identificare la causa di dispnea e/o la presenza di intolleranza all'esercizio. Fra i parametri del CPET, il VO_2 di picco è risultato uno dei principali indicatori prognostici nello SC, insieme alla VE/VCO_2 slope.

2. METODI

2.1 Popolazione dello studio

Abbiamo condotto uno studio prospettivo, a singolo centro, osservazionale dove sono stati arruolati pazienti

con IT e indicazione ad eseguire la riparazione transcaterete della valvola tricuspide secondo le attuali raccomandazioni delle linee guida

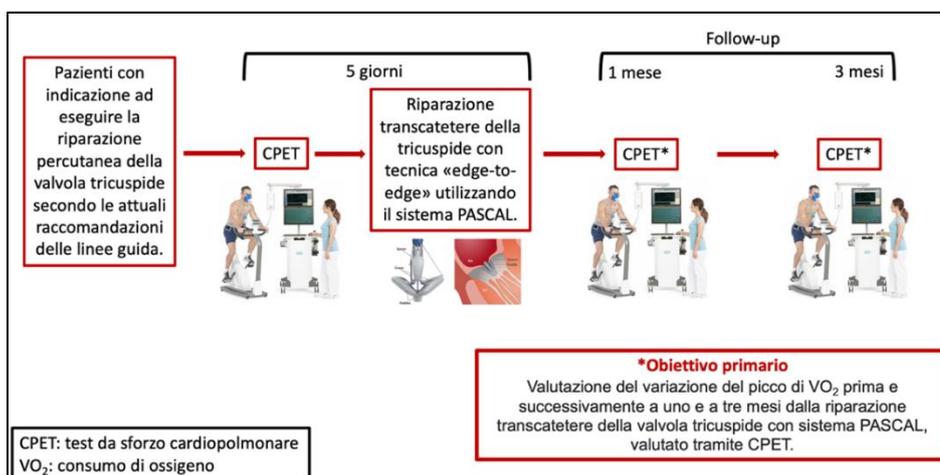


Figura 10. Schema rappresentativo del disegno dello studio

europée. I criteri di inclusione allo studio sono stati i seguenti: pazienti con età \geq di 18 anni; presenza di IT severa, massiva o torrenziale; pazienti sottoposti a riparazione transcaterete della valvola tricuspide con dispositivo PASCAL[®] secondo le attuali raccomandazioni delle linee guida; frazione di eiezione ventricolare sinistra \geq 35%; acquisizione del consenso informato. I criteri di esclusione allo studio sono stati i seguenti: inabilit  fisica ad eseguire il CPET; ischemia miocardica recente; insufficienza cardiaca scompensata acuta; sincope indotta dallo sforzo; aritmie non controllate; stenosi valvolare aortica severa; endocardite, miocardite e pericardite attiva; dissezione aortica o aneurisma aortico; embolia polmonare non trattata; trombosi venosa profonda. Il CPET   stato eseguito entro 5 giorni prima che il paziente fosse sottoposto alla procedura di riparazione valvolare; successivamente, il CPET   stato ripetuto un mese dopo e poi 3 mesi dopo la procedura stessa (Figura 10). Il nostro studio   stato designato secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki e secondo le linee guida della Buona Pratica Clinica. Il protocollo dello studio   stato approvato dal Comitato Etico dell' Ospedale Maggiore della Carit  di Novara (CE 053/24) e il consenso informato   stato ottenuto da tutti i pazienti arruolati nello studio.

2.2 Procedura di riparazione percutanea della valvola tricuspide

Le procedure di riparazione percutanea della valvola tricuspide sono state eseguite nel nostro laboratorio di emodinamica. L'operazione è avvenuta in anestesia generale per consentire una guida ecocardiografica ottimale. Il sistema PASCAL[®] è costituito da un introduttore di 22 French, tramite un approccio venoso transfemorale con un catetere guida orientabile e un catetere di impianto per accedere alla valvola tricuspide. La riduzione della IT è stata ottenuta mediante l'avvicinamento del lembo anteriore e del setto e/o del lembo posteriore e del setto della valvola. Se necessario, sono stati utilizzati fino a due dispositivi PASCAL[®] per ottenere la riduzione del rigurgito valvolare. La procedura è stata eseguita sotto guida ecocardiografica transesofagea e fluoroscopica.

2.3 Dati ecocardiografici

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a TTE e TOE prima di eseguire la procedura percutanea. La severità della IT è stata quantificata utilizzando i parametri qualitativi, semi-quantitativi e quantitativi come descritto dalle linee guida europee. La severità della IT è stata quindi suddivisa in cinque gradi secondo il sistema di stadiazione recentemente proposto da Hahn et al. La fattibilità della tecnica con posizionamento del sistema PASCAL[®] è stata valutata utilizzando l'ecocardiografia transesofagea con le proiezioni transgastrica biplano corto asse, medioesofagea profonda e le proiezioni con l'ecocardiografia transtoracica. Durante la guida intraprocedurale sono state utilizzate proiezioni biplanari transgastriche e medioesofagee profonde. L'ecocardiografia transtoracica di follow-up è stata condotta 3 mesi dopo la procedura secondo le linee guida ASE/ESC, in particolare per la valutazione della funzionalità delle sezioni destre e la quantificazione dell'IT residua.

2.4 Dati di laboratorio

La valutazione dei dati di laboratorio ha incluso seguenti biomarcatori: NT proBNP (riferimento < 125 ng/L per età < 75 anni, <450 ng/l per età > 75 anni) e la creatinina sierica (riferimento 0.6-1.3 mg/dl), al basale e a 3 mesi di follow-up. La velocità di filtrazione glomerulare è stata calcolata utilizzando la formula Modification of Diet in Renal Disease. È

stata inoltre valutata per ogni paziente la classe funzionale secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA), al basale e a 3 mesi di follow-up.

2.5 Test da sforzo cardiopolmonare

Il CPET (Cardiovit CS-200 Ergo-Spiro, Schiller AG, Baar, Svizzera) è stato eseguito nei 5 giorni precedenti l'esecuzione della riparazione transcateretere della valvola tricuspide e successivamente a 1 mese e a 3 mesi di follow-up. Tramite l'utilizzo di un ciclo ergometro, il protocollo di esercizio è stato caratterizzato da 3 minuti di riposo seguiti da un ritmo di lavoro incrementale compreso tra 5 e 15 watt al minuto, fino alla tolleranza massima del paziente, seguito da 5 minuti di recupero. Il ritmo di lavoro incrementale è stato impostato per far sì che il test sia stato di durata tra 8 e 12 minuti, in base all'età, al sesso e alle caratteristiche biometriche dei pazienti. L'elettrocardiogramma e la pulsossimetria sono stati valutati continuamente durante l'intero esame e la pressione sanguigna misurata ogni due minuti. È stata eseguita inoltre un'emogasanalisi arteriosa per la misurazione diretta delle concentrazioni parziali di gas respiratori e dei lattati prima di iniziare il test e al picco di sforzo mediante puntura arteriosa estemporanea. La macchina ogni 10 secondi ha calcolato i seguenti parametri: il VO_2 , la VCO_2 , la AT la VE, la HR, gli equivalenti respiratori, il polso di ossigeno (O_2 pulse), la pendenza del rapporto tra VE e VCO_2 (VE/ VCO_2 slope), il VT) e il QR. Tali valori sono stati espressi in valore assoluto e in valore percentuale rispetto al predetto. I valori predetti sono stati stimati mediante una formula adattata al sesso, all'età, all'altezza e specifica per il protocollo. Tutti i test da sforzo sono stati revisionati in modo indipendente da due medici con esperienza nella refertazione degli stessi.

2.6 Obiettivi dello studio

Lo scopo principale del nostro studio è stato quello di valutare, mediante CPET, strumento consolidato per valutare la capacità funzionale e la prognosi nei pazienti con insufficienza cardiaca, come si modificano la performance cardiovascolare e l'adattamento all'esercizio fisico dopo la riparazione percutanea dell'IT. In particolare, **l'obiettivo primario** è stata la valutazione del cambiamento del valore di VO_2 e del valore del polso di O_2 con l'utilizzo del CPET prima della riparazione percutanea dell'IT, quindi successivamente a 1 e 3 mesi dopo

l'intervento. **Gli endpoint secondari** sono stati la valutazione del cambiamento prima della riparazione percutanea dell'IT, a 1 e 3 mesi dopo l'intervento dei seguenti parametri: la variazione della VE/VCO₂ slope al CPET, la classe funzionale NYHA, il proBNP agli esami ematochimici, la dose e tipo di terapia diuretica domiciliare e la variazione del grado di IT.

2.7 Analisi statistica

Per le variabili continue i dati sono stati elencati come mediana e intervallo interquartile (IQR) per le variabili con distribuzione non normale oppure media e deviazione standard (SD) per le variabili con distribuzione normale. Le variabili categoriali sono state elencate come numero assoluto e relativa percentuale. La presenza di una distribuzione normale sarà verificata mediante il test di Shapiro-Wilks. Per il confronto statistico, è stato utilizzato il test di Wilcoxon per le variabili continue non normali e il test t di Student per le variabili normali. Per l'endpoint primario, è stato utilizzato un intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code. La significatività statistica è stata valutata da un livello di significatività del valore $p < 0.05$. L'analisi dei dati, la determinazione della dimensione del campione e la generazione di modelli statistici è stata eseguita utilizzando il software statistico STATA 18.0 (StataCorp, LP, College Station, TX, USA).

3. RISULTATI

3.1.1 Analisi descrittiva della popolazione al baseline

Sono stati arruolati un totale di 6 pazienti. Nella *tabella 1* sono illustrati i dati relativi alle caratteristiche di base, i fattori di rischio cardiovascolari, le comorbidità e la terapia farmacologica durante il pre-intervento della popolazione in studio.

Variabili	Pre-intervento
Età (anni)	77 ± 5
Peso (kg)	62 ± 10
BMI (kg/m ²)	22 ± 3
TRI-score (%)	9 ± 8
<i>Fattori di rischio cardiovascolare e comorbidità</i>	
Attuali fumatori, n (%)	0 (0)
Fumatori pregressi, n (%)	1 (17)
Ipertensione, n (%)	4 (67)
Dislipidemia, n (%)	4 (67)
Storia familiare di CAD, n (%)	2 (33)
Diabete, n (%)	1 (17)
Insufficienza renale cronica (eGFR < 60 ml/min), n (%)	4 (67)
Classe funzionale NYHA	2 ± 0.7
BPCO, n (%)	1 (17)
Fibrillazione atriale, n (%)	4 (67)
Sindrome coronarica cronica, n (%)	2 (33)
<i>Terapia farmacologica</i>	
ACE-i/ARNI/ ARBs, n (%)	2 (33)
Beta-bloccanti, n (%)	6 (100)
MRA, n (%)	2 (33)
Diuretici, n (%)	5 (83)
Dose di furosemide (mg)	62 ± 93

Tabella 1: Caratteristiche, fattori di rischio e terapia farmacologica della popolazione in studio pre-intervento.

I pazienti arruolati nello studio presentavano una età media di 77 ± 5 anni, con un BMI medio di 22 ± 3 ed un TRI-score medio del 9 ± 8%. Relativamente ai fattori di rischio cardiovascolare e ad eventuali comorbidità, 0 pazienti all'interno della popolazione sono attuali fumatori, mentre 1 era un fumatore pregresso (17%). Il 67% della popolazione presentava ipertensione e la medesima percentuale dislipidemia; 1 paziente presentava diagnosi di diabete. Il 33% della popolazione aveva storia familiare di CAD e la stessa percentuale di pazienti presentava diagnosi di sindrome coronarica cronica. 4 pazienti presentavano fibrillazione atriale e lo stesso numero insufficienza renale cronica, definita da un eGFR < 60 ml/min; un paziente presentava malattia cronica polmonare ostruttiva (BPCO).

La classe funzionale NYHA media pre-intervento era 2 ± 0.7 all'interno della popolazione. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, tutta la popolazione era in terapia con beta-bloccanti: inoltre, il 33% faceva anche uso di ACE-i/ARNI/ARBs, il 33% di MRA e l'83% di diuretici. In particolare, la dose media di furosemide assunta all'interno della popolazione in studio si assestava sui 62 ± 43 mg.

Variabili	Pre-intervento
<i>Dati ecocardiografici</i>	
Diametro telediastolico ventricolo sinistro (mm)	43 ± 4
Volume telediastolico ventricolo sinistro (ml)	84 ± 11
Volume telesistolico del ventricolo sinistro (ml)	36 ± 8
Frazione d'eiezione ventricolo sinistro (%)	57 ± 5
TAPSE (mm)	20 ± 4
Pressione sistolica arteria polmonare (mmHg)	42 ± 13
Diametro telediastolico ventricolo destro (mm)	41 ± 3
Area atrio destro (cm ²)	23 (14-41)
Indice volumetrico atrio sinistro (ml ²)	58 ± 21
Insufficienza mitralica (severa o massiva)	0 (0)
Insufficienza tricuspideale severa, n (%)	6 (100)
massiva, n (%)	0 (0)
torrenziale, n (%)	0 (0)
Eziologia dell'insufficienza tricuspideale Primaria, n (%)	1 (17)
IT secondaria da dilatazione ventricolare, n (%)	2 (33)
IT secondaria da dilatazione atriale, n (%)	3 (50)
<i>Dati di laboratorio al baseline</i>	
Emoglobina (g/dl)	13 ± 0.5
Creatinina (mg/dl)	1.1 ± 0.3
Peptide natriuretico tipo-B (pg/ml)	180 (171-560)
<i>Cateterismo cardiaco destro</i>	
Pressione atrio destro (mmHg)	8 ± 3
Pressione sistolica arteria polmonare (mmHg)	38 ± 11
Pressione media arteria polmonare (mmHg)	24 ± 6
Wedge pressure (mmHg)	12 ± 5
Indice di pulsatilità arteria polmonare (PAPI)	2.6 ± 1.7
Output cardiaco (equazione di Fick) (L/min)	4 ± 0.6
Indice cardiaco (equazione di Fick) (L/min/m ²)	2.4 ± 0.5
Resistenza vascolare polmonare (unità di Wood)	3 ± 1

Tabella 2: Dati ecocardiografici, di laboratorio e di cateterismo cardiaco destro nella popolazione in studio al baseline

In **tabella 2** sono osservabili i dati ecocardiografici, di laboratorio e di cateterismo cardiaco destro al baseline nella popolazione in studio. Tutti e 6 i pazienti arruolati presentavano un'IT di grado severo (grado III). Dal punto di vista eziologico, 1 paziente presentava una IT primaria, 2 pazienti presentavano una IT secondaria da dilatazione ventricolare mentre i

restanti 3 pazienti una IT secondaria da dilatazione atriale. Relativamente ai dati ecocardiografici pre-intervento, si osserva un diametro telesistolico medio del ventricolo sinistro di 43 ± 4 mm, un volume telediastolico medio del ventricolo sinistro di 84 ± 11 ml, un volume telesistolico medio del ventricolo sinistro di 36 ± 8 ml, con una frazione di eiezione (FE) media del ventricolo sinistro del $57 \pm 5\%$ ed un TAPSE medio di 20 mm. Per quanto riguarda il cuore destro, si è misurata un'area media dell'atrio destro di 23 cm^2 (valori compresi tra 14 e 41 cm^2) e un diametro telediastolico medio del ventricolo destro pari a 41 ± 3 mm. L'indice volumetrico dell'atrio sinistro è di 58 ± 21 ml/mq. All'interno della popolazione non sono inoltre stati identificati pazienti con una insufficienza mitralica severa o massiva associata. I dati di laboratorio al baseline mostravano valori di emoglobina medi pari a 13 ± 0.5 g/dl, valori di creatinina di 1.1 ± 0.3 mg/dl e di peptide natriuretico tipo-B di 180 pg/ml, con range compresi tra 171 e 560 pg/ml. Infine, i dati del cateterismo cardiaco destro mostravano una pressione dell'atrio destro di 8 ± 3 mmHg, una pressione sistolica dell'arteria polmonare media di 38 ± 11 mmHg, una pressione media dell'arteria polmonare di 24 ± 6 mmHg ed una pressione di incuneamento capillare media di 12 ± 5 mmHg. Inoltre, l'indice di pulsatilità dell'arteria polmonare (PAPI) misurato era di 2.6 ± 1.7 e la resistenza vascolare polmonare di 3 ± 1 unità Wood. L'indice e l'output cardiaco, calcolati secondo l'equazione di Fick, misuravano rispettivamente 2.4 ± 0.5 L/min/m² e 4 ± 0.6 L/min.

3.2 Dati del test cardiopolmonare

Tutti i pazienti dello studio hanno eseguito un CPET al baseline, con follow-up di 1 e 3 mesi dopo procedura di riparazione percutanea della valvola tricuspide con device PASCAL; i dati sono riportati nella **tabella 3**. È stata valutata la durata del test, che si è assestata sui 10 ± 1 minuti nel pre-intervento, 9.5 ± 1 minuti al follow-up mensile (P-value 0.52) e 11 ± 2 al follow-up trimestrale (P-value 0.37). Non si sono osservate notevoli variazioni dei valori medi di RER (Respiratory Exchange Ratio) all'interno della popolazione, passando da un valore di 1.1 ± 0.1 al baseline ad un valore di 1.08 ± 0.1 sia al follow-up di 1 mese (P-value 0.49) che di 3 mesi (P-value 0.66), indice di un grado di sforzo massimale in tutte e 3 le misurazioni. Si è poi osservato un notevole miglioramento in tutti i pazienti dei valori dell'endpoint primario dello studio, la VO₂ di picco, passata dai 15 ± 3.6 ml/min/kg del baseline ai 16.8 ± 3.6 del follow-up ad 1 mese (P-value 0.15) ed ai 16.7 ± 2.5 (P-value 0.47) del follow-up a 3, ed un

aumento dei valori di VO₂ predetto percentuale, incrementati dai valori di 85 ± 22 % al baseline a 96.5 ± 29 % ad 1 mese (P-value 0.21) e 93 ± 15 % (P-value 0.57) a 3 mesi. Anche per quanto riguarda il picco del polso di O₂ previsto si è assistito a un trend di miglioramento, passando dai valori percentuali di 83 ± 23 % del baseline, a valori di 105.5 ± 43.5 % ad 1 mese (P-value 0.20) e di 97 ± 21 % (P-value 0.16) a 3. La VE/VCO₂ slope è passata da valori pre-intervento di 36 ± 6 a 38.9 ± 6 (P-value 0.59) dopo follow-up mensile e 39 ± 5 (P-value

0.40) dopo follow-up trimestrale. Relativamente ai valori di riserva respiratoria si è osservato un decremento dai valori pre-intervento di 28 ± 15, passando ai 23.7 ± 10.9 ad 1 mese (P-value 0.55) ed ai 16.7 ± 7.4 (P-value 0.19) a 3 mesi. Si è, infine, osservato un notevole miglioramento dei valori di VE max, incrementati dai 41 ± 12 l/min del baseline a 43.2 ± 9.2 l/min (P-value 0.64) ad 1 mese dalla procedura e 48.4 ± 11.8 l/min (P-value 0.31) a 3 mesi.

Tabella 3. Risultati del test cardiopolmonare al baseline, dopo follow-up di 1 e 3 mesi. *: p value riguardo al pre-intervento e follow-up di 1 mese. **: p value riguardo al pre-intervento e follow-up di 3 mesi.

Variabili	Pre-intervento	Follow-up ad 1 mese*	Follow-up a 3 mesi**	P-value
Durata del test (minuti)	10 ± 1	9.5 ± 1	11 ± 2	*0.52 **0.37
RER	1.1 ± 0.1	1.08 ± 0.1	1.08 ± 0.1	*0.49 **0.66
VO ₂ picco (ml/min/kg)	15 ± 3.6	16.8 ± 3.6	16.7 ± 2.5	*0.15 **0.47
VO ₂ predetto (%)	85 ± 22	96.5 ± 29	93 ± 15	*0.21 **0.57
Picco del polso di O ₂ predetto (%)	83 ± 23	105.5 ± 43.5	97 ± 21	*0.20 **0.16
VE/VCO ₂ slope	36 ± 6	38.9 ± 6	39 ± 5	*0.59 **0.40
Riserva respiratoria (%)	28 ± 15	23.7 ± 10.9	16.7 ± 7.4	*0.55 **0.19
VE max (L/min)	41 ± 12	43.2 ± 9.2	48.4 ± 11.8	*0.64 **0.31

3.3 Variazione endpoint secondari

Vengono ora analizzati gli endpoint secondari (dose di furosemide, classe funzionale NYHA, valori di peptide natriuretico tipo-B e la valutazione del cambiamento dell'IT dopo procedura) della coorte al baseline e la loro variazione a 3 mesi dalla procedura. I risultati descritti sono riportati nella **tabella 4**. Per quanto riguarda la dose di furosemide si ha avuto una diminuzione della dose assunta, che passa dai 62 ± 43 mg pre-intervento ai 25 ± 20 mg del follow-up a 3 mesi (P-value 0.33); inoltre, si ha una diminuzione della classe funzionale NYHA media della popolazione, che passa dai valori di 2 ± 0.7 del baseline a 1 dopo 3 mesi. Vi è stata anche la riduzione dei valori di peptide natriuretico tipo-B, che dai valori di 180 pg/ml del pre-intervento (range compreso tra 171 e 560 pg/ml) arriva a valori medi di 112 pg/ml, con una notevole riduzione del range, compreso a 3 mesi dalla procedura tra 79 e 120 pg/ml (P-value 0.25).

Variabili	Pre-intervento	Follow-up a 3 mesi	P-value
Dose di furosemide (mg)	62 ± 43	25 ± 20	0.33
Classe funzionale NYHA	2 ± 0.7	1	0.06
Peptide natriuretico tipo-B (pg/ml)	180 (171-560)	112 (79 -120)	0.25

Tabella 4. Endpoint secondari.

Nella **tabella 5** sono riportati i dati relativi alla sicurezza cardiovascolare dopo follow-up trimestrale all'interno della popolazione in studio. Durante tutto il follow-up, all'interno della popolazione non si sono registrate morti o eventi cardiovascolari maggiori, in particolare: infarti miocardici, stroke o sanguinamenti maggiori; non si sono, altresì, registrati distacchi di dispositivo durante il follow-up.

Evento	Frequenza
Mortalità	0
Infarto miocardico	0
Stroke	0
Sanguinamenti maggiori	0
Distacco di dispositivo	0

Tabella 5. Risultati della sicurezza cardiovascolare dopo follow-up di 3 mesi.

Si osserva in **figura 11** la variazione dell'IT a 3 mesi rispetto al baseline. Nel periodo pre-intervento il 100% dei pazienti presentava una IT di grado severo (grado 3). In seguito alla procedura percutanea di riparazione valvolare, in tutti i pazienti dello studio si è osservato un miglioramento del grado di IT: in particolare, il 50% di questi presentava a 3 mesi una IT di grado moderato (grado 2), mentre il restante 50% presentava una riduzione ancora più significativa, con una IT di grado lieve (grado 1).

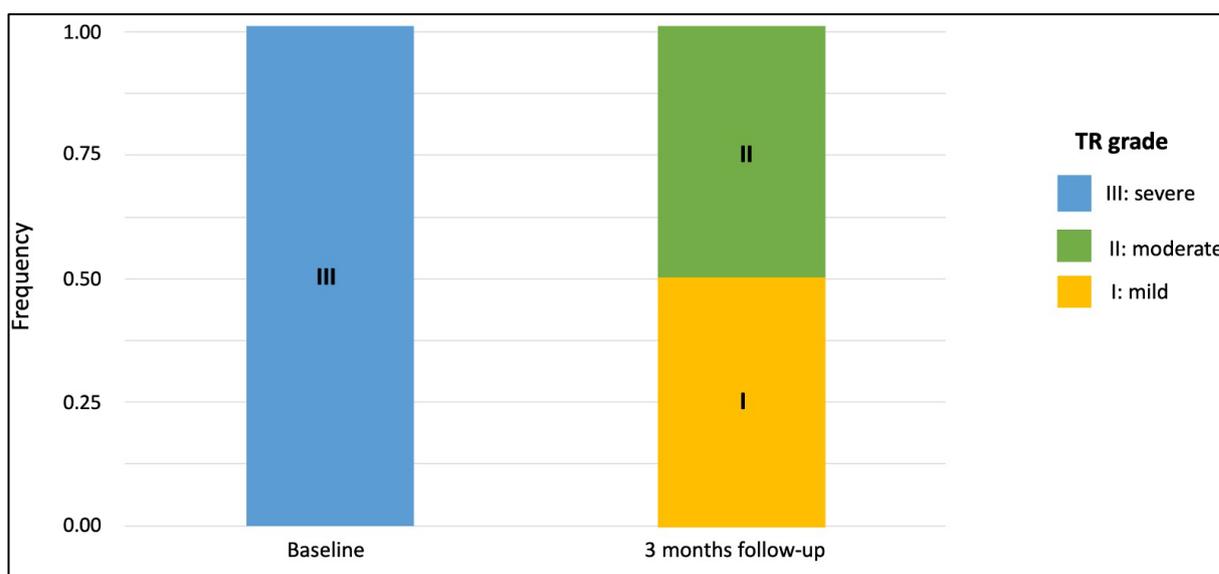


Figura 11: variazione del grado di IT (TR grade) a 3 mesi dalla procedura rispetto al baseline

3.4 Analisi box plot della variazione di VO₂ picco e del picco del polso di O₂ predetto

Viene studiato, come endpoint primario dello studio, la variazione dei valori di VO₂ picco in tutta la popolazione dello studio a 1 e 3 mesi dalla procedura rispetto ai valori baseline. I risultati ottenuti sono osservabili nella **figura 12** all'interno dei vari box plot.

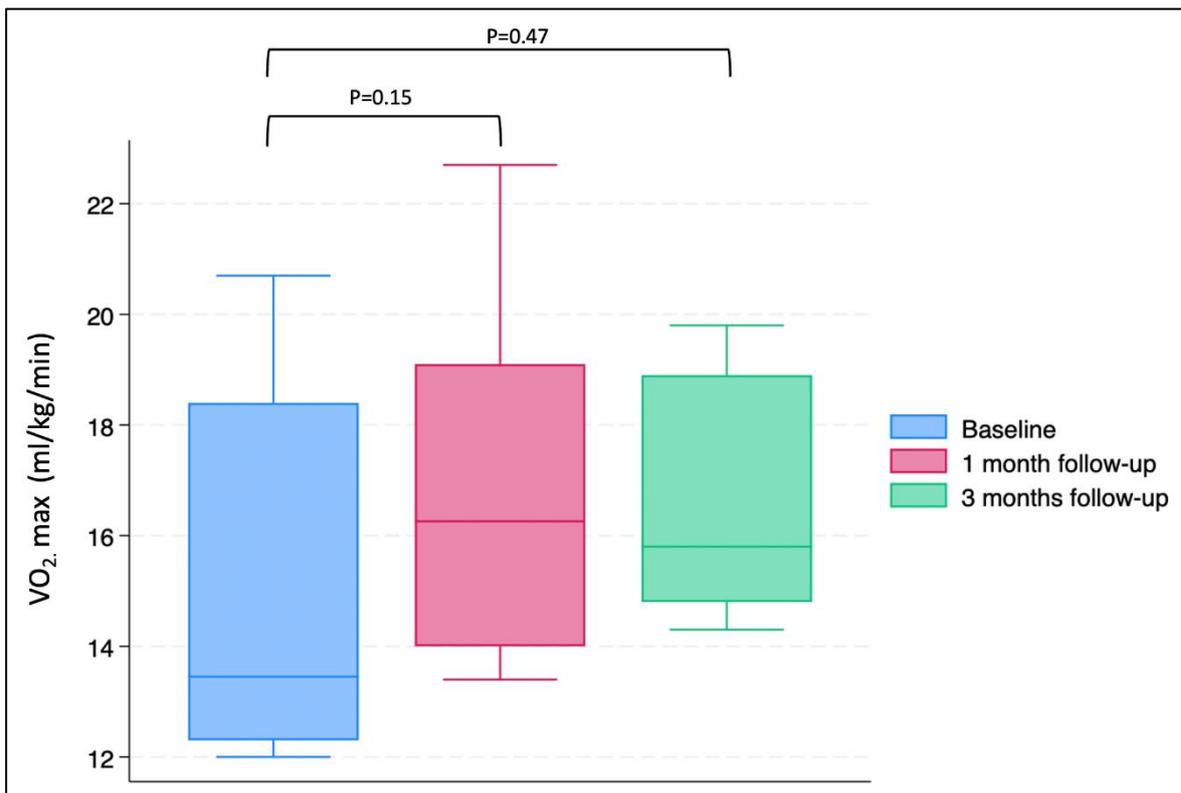


Figura 12: variazione dei valori di VO2 picco ad 1 e 3 mesi rispetto al baseline

Si osserva una diminuzione dell'ampiezza dei box plot dal baseline (grafico azzurro) rispetto al follow-up ad 1 (rosa) e 3 mesi (verde), sinonimo di una minor variazione nella distribuzione dei valori all'interno della popolazione in studio. Dai box plot riportati si nota un trend in miglioramento del VO₂, valutabile già al primo mese dopo la riparazione valvolare e che persiste a 3 mesi di follow-up. Anche la mediana (linea marcata) mostra un aumento durante il follow-up rispetto ai valori al baseline, così come i valori riguardanti il 25° percentile ed il 75° percentile. I valori di P-value a 1 mese (0.15) ed a 3 mesi (0.47) rispetto al baseline sono riportati superiormente al grafico.

In **figura 13** sono osservabili i risultati ottenuti durante la misurazione del picco del polso di O₂ previsto ad 1 e 3 mesi dalla procedura rispetto al baseline.

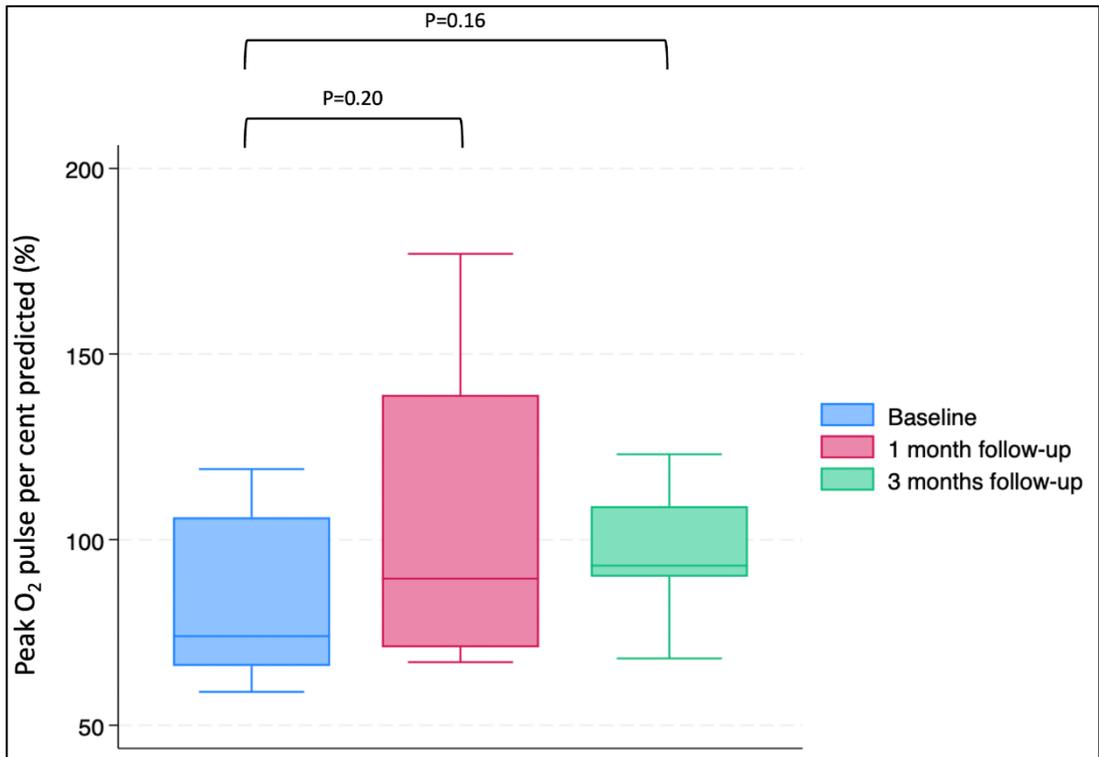


Figura 13: variazione dei valori di picco del polso di O₂ previsto (%) ad 1 e 3 mesi rispetto al baseline

Anche in questo caso si osserva un incremento di tutti i valori all'interno dei box plot: mediana, 25° percentile, 75° percentile, massimo e minimo presentano tutti un incremento percentuale significativo tra i valori ad 1 e 3 mesi rispetto ai valori baseline. In particolare, di significativa importanza sono l'incremento del valore medio post-procedura (105.5 ad 1 mese e 97 a 3) rispetto ai valori al baseline di 83, l'aumento della mediana di quasi 20 punti percentuali e del 75° percentile, che si distacca notevolmente dai valori baseline.

È osservabile, dunque, un incremento significativo delle variabili all'interno dei box plot dai valori baseline a quelli del follow-up, nonostante non vi sia ancora una significatività statistica verosimilmente a causa del basso numero di pazienti arruolati.

4. DISCUSSIONE

Per molti anni, le opzioni di trattamento interventistico nelle malattie delle valvole cardiache si sono concentrate principalmente sulle malattie delle valvole aortiche e mitraliche, mentre il trattamento della IT era limitato alla riparazione chirurgica associata a un alto rischio perioperatorio [27]. L'IT da moderata a severa è un riscontro molto comune nei pazienti con insufficienza cardiaca con una prevalenza di circa il 30% [28]. La sopravvivenza a cinque anni in questo gruppo di pazienti è stata stimata essere del 34-45%, e, quindi, ulteriori opzioni di trattamento potrebbero giocare un ruolo importante in futuro. Oggi, i parametri CPET sono utilizzati in un'ampia popolazione di pazienti per la stratificazione del rischio, specialmente nell'insufficienza cardiaca, nella selezione dei candidati per il trapianto di cuore e dei dispositivi di assistenza.

L'IT è una valvulopatia storicamente trascurata rispetto ad altre patologie valvolari all'interno di un paziente ma che, allo stesso tempo, ne inficia notevolmente le capacità fisiche. Proprio la capacità funzionale sotto sforzo può essere utilizzata come fattore prognostico in questi pazienti, analizzandone vari parametri tramite diversi test fisici, e come fattore predittivo nel follow-up di una terapia. All'interno di questo studio di 6 pazienti la capacità funzionale sotto sforzo viene analizzata tramite test CPET ed utilizzata come fattore predittivo per analizzare il follow-up di pazienti sottoposti a riparazione tricuspidalica tramite dispositivo PASCAL[®]. Il dispositivo PASCAL[®] è un dispositivo introdotto recentemente come opzione terapeutica transcateretere per i pazienti sintomatici con IT di grado severo o superiore. Tramite il CPET sono stati valutati diversi parametri, tra cui la variazione dei valori di VO₂ picco, endpoint primario dello studio, la variazione del picco di consumo di O₂ e la VE/VCO₂ slope, importanti predittori di mortalità, riospedalizzazione e morte nell'ambito dello scompenso cardiaco [29]. Fino ad ora, le evidenze scientifiche su cui è basato l'utilizzo di tecniche percutanee per la riparazione di IT di grado severo o superiore rispetto alla terapia medica derivano dallo studio randomizzato TRILUMINATE [30], nel quale su 3 differenti endpoint primari valutati (mortalità totale/chirurgia, ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, miglioramento della qualità di vita) è stato dimostrato un unico miglioramento riguardante la qualità di vita, misurata tramite *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)*; questo studio, dunque, si dimostrava un miglioramento significativo della qualità di vita nei pazienti sottoposti a riparazione percutanea, ma lo faceva solamente tramite l'utilizzo di parametri

soggettivi. I parametri valutati tramite CPET, invece, sono parametri oggettivi, indicatori della capacità fisica sotto sforzo. L'obiettivo di questo studio è dunque quello di analizzare tramite CPET quanto affermato nello studio TRILUMINATE, mediante l'utilizzo di indicatori oggettivi della capacità funzionale, come il consumo di O₂ e la variazione del VO₂ picco.

Tutti e 6 i pazienti inclusi in questo studio presentavano una IT di grado severo, classificata tramite parametri qualitativi, semiquantitativi e quantitativi secondo le linee guida europee grazie all'ausilio di TTE e TOE; criteri di esclusione per lo studio sono stati l'inabilità ad effettuare il CPET, segni di ischemia miocardica acuta, scompenso cardiaco acuto, dissecazione aortica ed altre condizioni cardiache acute o croniche che non permettessero il corretto svolgimento della prova. Tutti i pazienti dello studio hanno ottenuto una riduzione stabile della IT dopo procedura percutanea: 3 di loro hanno presentato dopo 3 mesi una riduzione della IT da grado severo (baseline) a grado moderato, mentre gli altri 3 hanno presentato una riduzione a grado lieve; non vi sono stati eventi avversi di tipo cardiocircolatorio né distacchi di dispositivo durante il follow-up a 3 mesi. I pazienti presentavano una funzione cardiopolmonare gravemente compromessa prima di eseguire la riparazione valvolare percutanea: dopo l'operazione è stato osservato un notevole miglioramento nei valori di VO₂ picco e del picco di consumo di O₂.

Essendo il miglioramento dei valori medi dell'endpoint primario rilevato durante il follow-up rispetto al baseline, rispettivamente di 1,8 ml/min/kg a 1 mese e di 1,7 ml/min/kg a 3, inferiore al cut-off suggerito nei pazienti con insufficienza cardiaca (compreso tra 1 e 4 ml/min/kg), questo piccolo studio su 6 pazienti non può essere definito come un miglioramento clinicamente rilevante. Tuttavia, la limitata capacità funzionale al baseline, gli elevati valori di peptide natriuretico di tipo-B e le diverse comorbidità dimostrano come la popolazione in studio rappresenti un gruppo di pazienti con insufficienza cardiaca avanzata; pertanto, è ragionevole ritenere il miglioramento della capacità di esercizio ottenuta ad 1 e 3 mesi di follow-up un successo clinicamente rilevante, seppur privo di una significatività statistica dovuta al limitato numero di pazienti arruolati all'interno dello studio. Parallelamente all'incremento dei valori di VO₂ picco registrati, è stato osservato anche un incremento dei valori di VO₂ predetto percentuale, che sono passati dai valori di 85 ± 22% al baseline, corrispondente al limite superiore del cut-off per definire la VO₂ predetta come lievemente ridotta, a valori significativamente maggiori di 96.5 ± 29 ad 1 mese e 93 ± 18 a 3 mesi di follow-up; questo incremento, associato alla variazione di VO₂ picco precedentemente

riportata, è indice di una maggior capacità a consumare l'ossigeno durante uno sforzo, ossia una maggior capacità funzionale.

Contemporaneamente con il miglioramento dei valori di VO_2 picco e di VO_2 predetto, è stato osservato nel corso del follow-up anche un importante incremento dei valori del picco di consumo di O_2 , parametro prognostico nei pazienti con scompenso cardiaco, e degli endpoint secondari dello studio, costituiti dai valori di peptide natriuretico tipo-B, dalla classe funzionale NYHA e dalla dose di furosemide assunta dai pazienti partecipanti allo studio, rispetto ai valori baseline pre-procedura.

In particolare, per quanto riguarda il picco del polso di O_2 (che può essere considerato un surrogato della gittata cardiaca), si è osservato un incremento dai valori baseline di 83 ± 23 % ai valori di 105.5 ± 43.5 % dopo 1 mese e 97 ± 21 % a 3 mesi dalla procedura. Essendo il polso di O_2 il rapporto tra il consumo di ossigeno e la frequenza cardiaca, è importante specificare come non vi siano state alterazioni relative alla terapia cronotropa negativa assunta da questi pazienti. Si ricordi che un picco di polso di O_2 inferiore all'85% è da considerare ridotto; pertanto, il miglioramento ottenuto a solo 3 mesi di follow-up va ritenuto un miglioramento importante nella storia clinica di questo tipo di pazienti, sinonimo di una migliorata capacità nell'aumentare la gittata cardiaca all'aumentare dello sforzo fisico. Come detto in precedenza, il picco del polso di O_2 rappresenta un importante predittore di mortalità e riospedalizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco, al pari della VE/VCO_2 slope: in contrasto con il significativo aumento del polso di O_2 , non è stato misurato un miglioramento per quanto riguarda i valori di VE/VCO_2 , che si sono mantenuti al di sopra del cut-off di 30-35, per cui va considerata aumentata; verosimilmente, questa mancata variazione della curva, è dovuta ai pochi pazienti reclutati all'interno dello studio.

Tutte e 3 le misurazioni sono state effettuate sotto sforzo massimale, verificabile dai valori di RER rimasti pressoché invariati intorno a 1.08-1.10 sia al baseline che durante i follow-up. Durante queste misurazioni è stato inoltre possibile misurare un aumento della VE max, soprattutto durante il follow-up a 3 mesi (41 ± 12 al baseline, 43.2 ± 9.2 ad 1 mese e 48.4 ± 11.8 a 3 mesi); la VE max, parametro per misurare la ventilazione al CPET, è data dal volume corrente moltiplicato per la frequenza respiratoria. L'aumento di questo parametro è considerabile clinicamente significativo all'interno di questo studio perché ci permette di verificare, a livello polmonare, l'aumentata capacità ventilatoria a livello della popolazione,

verosimilmente dovuta alla risoluzione di un quadro di distress respiratorio secondario alla patologia valvolare.

Non risulta significativo invece, al fine degli obiettivi preposti dallo studio, la riduzione percentuale osservata nei valori della riserva respiratoria.

Relativamente agli endpoint secondari, si nota a 3 mesi dalla procedura un significativo miglioramento della congestione sistemica, verificata a livello di laboratorio da una riduzione significativa dei valori medi di peptide natriuretico tipo-B (180 al baseline, 112 a 3 mesi dalla procedura) ed associata ad una diminuzione quantitativa della dose di furosemide media assunta al domicilio. Questi valori, legati anch'essi ad una maggior tolleranza allo sforzo, sono verosimilmente attribuibili ad un rimodellamento cardiaco spontaneo secondario alla procedura percutanea utilizzata. La maggior tolleranza allo sforzo è stata verificata poi con una riduzione media di 1 punto secondo la classificazione funzionale NYHA: si è passati, all'interno della popolazione in studio, da una classe media di 2 ± 0.7 al baseline ad una classe funzionale di 1 dopo 3 mesi di follow-up, sinonimo di una non più presente limitazione all'attività fisica rispetto ad una pregressa condizione in cui l'attività fisica era causa di affaticabilità, palpitazione e dispnea [31].

5. CONCLUSIONI

L'IT di grado severo o superiore è una condizione rilevante ai fini prognostici in pazienti con scompenso cardiaco. Negli ultimi anni la valvola tricuspide ha assunto sempre più importanza e sono state sviluppate nuove opzioni di trattamento al di fuori dell'intervento chirurgico, che è gravato da non poche complicanze. Pertanto, la riparazione valvolare transcateretere sta diventando un'opzione emergente, soprattutto nei pazienti ad alto rischio chirurgico. Tuttavia, fino ad ora vi sono pochi dati per quanto riguarda il miglioramento della qualità di vita e della capacità funzionale nei pazienti sottoposti a riparazione valvolare transcateretere. In questo studio abbiamo dimostrato tramite CPET un trend di miglioramento significativo dei valori di VO_2 picco, del polso di O_2 dopo intervento di riparazione percutanea eseguito tramite dispositivo PASCAL[®], con follow-up ad 1 e a 3 mesi. Gli endpoint secondari dello studio sono composti dalla variazione del grado di IT dopo procedura, variazione della dose di furosemide assunta al domicilio, variazione di peptide natriuretico tipo-B e variazioni di classe funzionale NYHA, ed hanno dimostrato tutte e 4 un significativo miglioramento dopo follow-up di 3 mesi rispetto ai valori baseline.

I risultati ottenuti all'interno di questo studio non sono stati tuttavia statisticamente significativi, verosimilmente a causa del ridotto numero di pazienti arruolati. I dati presentati, perciò, dovrebbero essere valutati su studi clinici prospettici di grandi dimensioni.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1 Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, et al. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12:433–442.
- 2 Arsalan M, Walther T, Smith RL, Grayburn PA. Tricuspid Regurgitation Diagnosis and Treatment [Internet], Vol.38, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2017 [cited 2021 Mar 29]: p. 634–638.
- 3 Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* [Internet]. 1999 [cited 2021 Mar 29]; 83:897–902.
- 4 Hahn RT. Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med*. 2023 May 18;388(20):1876-1891. doi: 10.1056/NEJMra2216709. PMID: 37195943.
- 5 Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on longterm survival. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:405-409.
- 6 Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E, Keren G, Banai S. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21:157-165.
- 7 Kadri AN, Menon V, Sammour YM, Gajulapalli RD, Meenakshisundaram C, Nusairat L, Mohananey D, Hernandez AV, Navia J, Krishnaswamy A, Griffin B, Rodriguez L, Harb SC, Kapadia S. Outcomes of patients with severe tricuspid regurgitation and congestive heart failure. *Heart* 2019; 105:1813-1817
- 8 Kilic A, Saha-Chaudhuri P, Rankin JS, Conte JV. Trends and outcomes of tricuspid valve surgery in North America: an analysis of more than 50,000 patients from the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:1546-1552
- 9 Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? *Ann Thorac Surg* 2005; 79:127-132

- 10 Brescia AA, Ward ST, Watt TMF, Rosenbloom LM, Baker M, Khan S, Ziese E, Romano MA, Bolling SF, Michigan Mitral Research Group. Outcomes of guideline-directed concomitant annuloplasty for functional tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2020; 109:1227-1232
- 11 Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, Healy EW, Picard MH, Sundt TM, 3rd, Wasfy JH. Surgery does not improve survival in patients with isolated severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:715-725.
- 12 Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, Reddy YNV, Bennett CE, Stulak JM, Miller VM, Nishimura RA. National trends and outcomes in isolated tricuspid valve surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:2953-2960
- 13 Dreyfus J, Flagiello M, Bazire B, Eggenpieler F, Viau F, Riant E, Mbaki Y, Bohbot Y, Eyharts D, Senage T, Dubrulle H, Nicol M, Doguet F, Nguyen V, Coisne A, Le Tourneau T, Lavie-Badie Y, Tribouilloy C, Donal E, Tomasi J, Habib G, SeltonSuty C, Raffoul R, Iung B, Obadia JF, Messika-Zeitoun D. Isolated tricuspid valve surgery: impact of aetiology and clinical presentation on outcomes. *Eur Heart J* 2020; 41:4304-4317
- 14 Topilsky Y, Inojosa JM, Benfari G, Vaturi O, Maltais S, Michelena H, Mankad S, Enriquez-Sarano M. Clinical presentation and outcome of tricuspid regurgitation in patients with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2018; 39:3584- 3592
- 15 Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Prognostic implications of staging right heart failure in patients with significant secondary tricuspid regurgitation. *JACC Heart Fail* 2020; 8:627-636
- 16 Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021; 143: e72–e227.
- 17 Pagnesi M, Montalto C, Mangieri A, Agricola E, Puri R, Chiarito M, et al. Tricuspid annuloplasty versus a conservative approach in patients with functional tricuspid regurgitation

undergoing left-sided heart valve surgery: a study-level meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017; 240: 138–144.

18 Tang GHL, David TE, Singh SK, Maganti MD, Armstrong S, Borger MA. Tricuspid valve repair with an annuloplasty ring results in improved long-term outcomes. *Circulation*. 2006; 114: I577–I581.

19 McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, Hoercher KJ, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Tricuspid valve repair: durability and risk factors for failure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004; 127: 674–685.

20 de Vega Sanromán NG. Selective, adjustable and permanent annuloplasty. An original technic for the treatment of tricuspid insufficiency. *Cirugía Cardiovascular*. 2012; 19: 349–350. (In Spanish)

21 Ghanta RK, Chen R, Narayanasamy N, McGurk S, Lipsitz S, Chen FY, et al. Suture bicuspidization of the tricuspid valve versus ring annuloplasty for repair of functional tricuspid regurgitation: midterm results of 237 consecutive patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007; 133: 117–126.

22 Filsoufi F, Salzberg SP, Coutu M, Adams DH. A three-dimensional ring annuloplasty for the treatment of tricuspid regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006; 81: 2273–2277

23 Ghoreishi M, Brown JM, Stauffer CE, Young CA, Byron MJ, Griffith BP, et al. Undersized tricuspid annuloplasty rings optimally treat functional tricuspid regurgitation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011; 92: 89–96.

24 Dreyfus GD, Raja SG, John Chan KM. Tricuspid leaflet augmentation to address severe tethering in functional tricuspid regurgitation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008; 34: 908–910.

25 Filsoufi F, Anyanwu AC, Salzberg SP, Frankel T, Cohn LH, Adams DH. Long-term outcomes of tricuspid valve replacement in the current era. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005; 80: 845–850.

26 Fam NP, Braun D, von Bardeleben RS, Nabauer M, Ruf T, Connelly KA, et al. Compassionate Use of the PASCAL Transcatheter Valve Repair System for Severe Tricuspid Regurgitation: A Multicenter, Observational, First-in-Human Experience. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019; 12: 2488–2495.²⁷ Alqahtani F, Berzingi CO, Aljohani S, Hijazi M, Al-Hallak A, Alkhouli M. Contemporary trends in the use and outcomes of surgical treatment of tricuspid regurgitation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.

28 Kazum SS, Sagie A, Shochat T, Ben-Gal T, Bental T, Kornowski R, et al. Prevalence, echocardiographic correlations, and clinical outcome of tricuspid regurgitation in patients with significant left ventricular dysfunction. *Am J Med*. 2019; 132:81–87.

29 Volz MJ, Hoerbrand I, Konstandin MH, Mereles D, Weiss C, Warnecke G, Frey N, Aurich M, Raake PW. Functional improvement following direct interventional leaflet repair of severe tricuspid regurgitation. *ESC Heart Fail*. 2022 Apr;9(2):866-873.

30 Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, Price MJ, Singh G, Fam N, Kar S, Schwartz JG, Mehta S, Bae R, Sekaran N, Warner T, Makar M, Zorn G, Spinner EM, Trusty PM, Benza R, Jorde U, McCarthy P, Thourani V, Tang GHL, Hahn RT, Adams DH; TRILUMINATE Pivotal Investigators. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med*. 2023 May 18;388(20):1833-1842.

31 Criteria Committee, New York Heart Association, Inc. *Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and Criteria for diagnosis*, 6th edition Boston, Little, Brown and Co. 1964, p 114.
©1994 American Heart Association, Inc.