

# Valor pronóstico del desacoplamiento ventrículo derecho-arteria pulmonar en la amiloidosis cardíaca por transtiretina

## Prognostic Value of Right Ventricle-Pulmonary Artery Uncoupling in Cardiac Transthyretin Amyloidosis

JAQUELINE FREYRE HERNANDO<sup>1</sup>, ANA SPACCAVENTO<sup>1</sup>, LUCRECIA BURGOS<sup>1</sup>, IVANA SEIA<sup>1</sup>, ALAN SIGAL<sup>1</sup>, PABLO ELISSAMBURU<sup>1</sup>, MIRTA DIEZ<sup>1</sup>, MARTÍN VIVAS<sup>1</sup>, JUAN P COSTABEL<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La afectación del ventrículo derecho (VD) es una manifestación frecuente en la amiloidosis cardíaca por transtiretina (AC-TTR), especialmente en etapas avanzadas, y puede tener implicancias pronósticas relevantes. La evaluación ecocardiográfica del VD, sin embargo, continúa siendo desafiante. En este contexto, la relación entre el desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo (TAPSE) y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), así como la relación de la onda S por Doppler tisular (S'TDI) y la PSAP, han sido propuestas como marcadores del desacoplamiento VD-arteria pulmonar (VD-AP), lo que podría reflejar con mayor precisión la carga funcional del VD.

**Objetivo:** Analizar el valor pronóstico de las relaciones TAPSE/PSAP y S'TDI/PSAP en pacientes con AC-TTR, y compararlas con otros predictores clínicos y ecocardiográficos tradicionales, en relación con el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC).

**Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico confirmado de AC-TTR bajo seguimiento ambulatorio en una clínica especializada en miocardiopatías. Se recolectaron datos clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos al momento del diagnóstico, y se documentaron eventos de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC) durante el seguimiento. El desenlace primario fue la primera HIC. Se emplearon modelos de regresión de Cox univariado y multivariado para identificar predictores independientes, y análisis de Kaplan Meier para evaluar curvas de supervivencia libre de eventos. Los puntos de corte óptimos de las variables continuas se definieron por el índice de Youden.

**Resultados:** Se incluyeron 191 pacientes (edad media  $80 \pm 7,9$  años, 88,5 % hombres), todos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada o levemente reducida, con mediana 53% y rango intercuartílico (RIC) 43-61, y evidencia ecocardiográfica de disfunción del VD, con medianas de TAPSE 18 mm (RIC 15-20), y onda S'TDI 9,5 (RIC 8-10). Durante un seguimiento mediano de 391 días (RIC 84-704), 32 % de los pacientes presentó al menos una HIC. En el análisis univariado una mayor relación TAPSE/PSAP se asoció con menor riesgo de hospitalización (HR 0,149;  $p = 0,039$ ), al igual que valores más altos de TAPSE de forma aislada (HR 0,959  $p = 0,040$ ) y mayor edad (HR 1,066;  $p = 0,010$ ), mientras que la PSAP aislada no fue significativa (HR 1,014;  $p = 0,100$ ). En el análisis multivariado, una relación TAPSE/PSAP  $\leq 0,5$  (punto de corte óptimo con sensibilidad 78 %, especificidad 67 % y área bajo la curva ROC 0,60) se asoció de manera independiente con mayor riesgo de hospitalización (HR 2,05; IC95 % 1,10-4,33;  $p = 0,025$ ). En contraste, la relación S'TDI/PSAP no mostró asociación independiente ( $p = 0,843$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con AC-TTR, el desacoplamiento VD-AP, estimado por una relación TAPSE/PSAP  $\leq 0,5$ , se asocia con mayor riesgo de HIC, aun con fracción de eyección preservada. En contraste, la relación S'TDI/PSAP no aportó valor pronóstico. La relación TAPSE/PSAP, por su simplicidad y disponibilidad, podría incorporarse como herramienta complementaria de estratificación de riesgo en esta población.

**Palabras clave:** Amiloidosis cardíaca - Ventrículo derecho - TAPSE - Presión sistólica pulmonar - Doppler tisular - Insuficiencia cardíaca - Pronóstico

### ABSTRACT

**Background:** Right ventricular involvement is a common manifestation of transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA), especially in advanced stages, and may have significant prognostic implications. Echocardiographic assessment of the right ventricle (RV), however, remains challenging. In this context, the relationship between tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and systolic pulmonary artery pressure (SPAP), as well as the relationship between tissue Doppler S wave (S'TDI) and SPAP, have been proposed as markers of RV-pulmonary artery (RV-PA) uncoupling, which could more accurately reflect the functional load on the RV.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:48-56. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i1.20969>

Recibido: 05/11/2025 - Aceptado: 17/12/2025

**Dirección de correspondencia:** Juan Pablo Costabel. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Av. del Libertador 6302, CP 1428, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, Correo electrónico: [jpcostabel@icba.com.ar](mailto:jpcostabel@icba.com.ar)

Este artículo resultó ganador del Premio Accesit Dr. Oscar Orias en el 51 Congreso Argentino de Cardiología



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

**Objective:** The aim of this study was to analyze the prognostic value of TAPSE/SPAP and S'TDI/SPAP ratios in patients with ATTR-CA, and to compare them with other traditional clinical and echocardiographic predictors regarding the risk of hospitalization for heart failure (HHF).

**Methods:** A retrospective analysis was performed of patients with confirmed diagnosis of ATTR-CA under outpatient follow-up at a cardiomyopathy clinic. Clinical, biochemical, and echocardiographic data were collected at the time of diagnosis, and events of HHF were documented during follow-up. The primary outcome was the first HHF. Univariate and multivariate Cox regression models were applied to identify independent predictors, and Kaplan-Meier analysis were used to evaluate event-free survival curves. The optimal cut-off points for continuous variables were defined by Youden's index.

**Results:** A total of 191 patients (mean age  $80 \pm 7.9$  years, 88.5% men) were included, all with preserved or mildly reduced left ventricular ejection fraction, with a median value of 53% and interquartile range (IQR) 43-61, and echocardiographic evidence of RV dysfunction, with median TAPSE 18 mm (IQR 15-20) and S'TDI 9.5 (IQR 8-10). During a median follow-up of 391 days (IQR 84-704), 32% of patients had at least one HHF. In the univariate analysis, a higher TAPSE/SPAP ratio was associated with lower risk of hospitalization (HR 0.149;  $p = 0.039$ ), as were higher TAPSE values alone (HR 0.959  $p=0.040$ ) and older age (HR 1.066;  $p=0.010$ ), while SPAP alone was not significant (HR 1.014;  $p=0.100$ ). In the multivariate analysis, a TAPSE/SPAP ratio  $\leq 0.5$  (optimal cutoff point with 78% sensitivity, 67% specificity, and area under the ROC curve 0.60) was independently associated with a higher risk of hospitalization (HR 2.05; 95% CI 1.10-4.33;  $p = 0.025$ ). In contrast, the S'TDI/SPAP ratio showed no independent association ( $p = 0.843$ ).

**Conclusions:** In patients with ATTR-CA, RV-PA uncoupling, estimated by a TAPSE/SPAP ratio  $\leq 0.5$ , is associated with an increased risk of HHF, even with preserved ejection fraction. Conversely, the S'TDI/SPAP ratio did not provide prognostic value. Due to its simplicity and availability, the TAPSE/SPAP ratio could be incorporated as a complementary risk stratification tool in this population

**Key words:** Cardiac amyloidosis - Right ventricle - TAPSE - Pulmonary systolic pressure - Tissue Doppler - Hospitalization - Heart-Prognosis

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis cardíaca por transtiretina (AC-TTR) es una enfermedad infiltrativa caracterizada por el depósito extracelular en el miocardio de fibras mal plegadas de esta proteína. Este proceso conduce a un aumento del espesor parietal, rigidez ventricular y, en etapas iniciales, a la preservación relativa de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI). (1-4) Con la progresión, se observa elevación de las presiones de llenado, remodelado auricular e hipertensión pulmonar secundaria, con sobrecarga del ventrículo derecho (VD). (5)

La disfunción del VD en la AC-TTR se ha asociado con mayor riesgo de hospitalización y mortalidad, independientemente de la función ventricular izquierda. (6,7). En este contexto, la capacidad del VD para adaptarse a la circulación pulmonar puede verse comprometida por la sobrecarga de presión y la rigidez miocárdica progresiva, favoreciendo el desarrollo de desacoplamiento ventrículo derecho-arteria pulmonar (VD-AP). (8)

El acoplamiento VD-AP describe la interacción entre la contractilidad ventricular y la poscarga pulmonar. Su evaluación ecocardiográfica mediante la relación entre el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE) y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) ha demostrado ser un índice sencillo y no invasivo, con buena correlación con mediciones invasivas. (9,10) En la insuficiencia cardíaca y la hipertensión pulmonar este parámetro se ha consolidado como marcador clínico y pronóstico. (11-15) Sin embargo, en la amiloidosis cardíaca la evidencia sigue siendo limitada y en expansión. (16-19)

Por otra parte, la velocidad de la onda S' del anillo tricuspídeo obtenida por Doppler tisular (S'TDI) es un parámetro sensible de la función sistólica longitu-

dinal del VD, con buena correlación con la fracción de eyección medida por resonancia magnética (20). No obstante, su aplicación en índices de acoplamiento VD-AP, como la relación S'TDI/PSAP, aún carece de validación clínica en la AC-TTR.

En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar el valor pronóstico del desacoplamiento VD-AP en pacientes con AC-TTR, estimado mediante la relación TAPSE/PSAP, y explorar la utilidad de la relación S'TDI/PSAP en la predicción de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio de cohorte observacional retrospectivo, unicéntrico, a partir de datos obtenidos prospectivamente de la historia clínica electrónica. Se incluyeron pacientes en seguimiento ambulatorio en la Clínica de Miocardiopatías de la institución entre enero de 2011 y marzo de 2025, con diagnóstico de AC-TTR según criterios diagnósticos vigentes en ese período. (21)

Se registraron datos demográficos (edad, sexo), antecedentes clínicos, factores de riesgo cardiovascular y parámetros ecocardiográficos basales. Los pacientes fueron seguidos en la búsqueda de eventos clínicos y sus datos fueron registrados en la base de datos específica para la enfermedad.

### Confirmación de la amiloidosis cardíaca por transtiretina

El diagnóstico se estableció mediante hallazgos ecocardiográficos típicos de cardiopatía infiltrativa (espesor parietal del VI  $\geq 12$  mm) y captación miocárdica grado 2 o 3 en el centellograma óseo con tecnecio-99m hidroximetilen difosfonato (99mTc-HMDP, The Binding Site, Birmingham, UK), junto con la exclusión de discrasia clonal mediante inmunofijación sérica y urinaria y dosaje de cadenas livianas libres (Freelite, The Binding Site, Birmingham, UK). (4)

El centellograma se realizó con 20 mCi de 99mTc-HMDP administrados por vía intravenosa, adquiriendo imágenes pla-

nas a las 2 horas. La captación cardíaca respecto del tejido óseo se evaluó en forma semicuantitativa, con la escala de Perugini (0-3), y cuantitativa, mediante la relación corazón/pulmón.

El diagnóstico final de AC-TTR se estableció integrando la evaluación clínica, electrocardiograma, ecocardiograma y centellograma, tras la exclusión de enfermedad por cadenas ligeras (cadenas livianas libres, inmunofijación sérica y urinaria). (22,23) La resonancia magnética con gadolinio se indicó en casos seleccionados y, cuando persistieron dudas diagnósticas, se efectuó biopsia de tejidos.

### Ecocardiografía

Se recuperaron y reanalizaron los ecocardiogramas transtorácicos (ETT) obtenidos en situación clínica estable, correspondientes al momento más cercano al diagnóstico de amiloidosis.

Las imágenes se adquirieron utilizando equipos Philips iE33 y HD15, y en años posteriores Philips EPIQ 7 y Affinity (Philips Medical Systems, Andover, MA, EE.UU.). El posprocesamiento fue realizado de manera independiente por un cardiólogo capacitado, utilizando estaciones de trabajo QLAB y UniViewer (Philips Medical Systems, Andover, MA, EE. UU.).

Las mediciones siguieron las recomendaciones de la American Society of Echocardiography (ASE) y la European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) para la cuantificación de cavidades, la evaluación de la función ventricular y la estimación de presiones pulmonares. (24,25)

Se obtuvieron las siguientes determinaciones:

- TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo por modo M (*mm*).
- S'TDI: velocidad sistólica longitudinal del VD por Doppler tisular pulsado en el anillo tricuspídeo (*cm/s*).
- PSAP: calculada como  $4 \times (\text{velocidad máxima de la regurgitación tricuspídea})^2 + \text{presión auricular derecha}$ , estimada por diámetro y colapsabilidad de la vena cava inferior (*mmHg*).
- FEVI: fracción de eyección del VI, mediante Simpson biplano en proyecciones apicales de 4 y 2 cámaras (%).

A partir de estas variables se calcularon los índices de acoplamiento VD-AP: TAPSE/PSAP y S'TDI/PSAP.

### Desenlace y seguimiento

El desenlace primario fue el tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC), definida como internación  $\geq 24$  h por signos/síntomas de congestión con intensificación del tratamiento (diuréticos IV y/o vasodilatadores/inotrópicos) documentada.

El tiempo 0 se definió como la fecha del ETT basal (estudio más cercano al diagnóstico en situación estable). Los pacientes sin evento se censuraron en la fecha de último contacto documentado u óbito sin internación previa por IC. La duración del seguimiento se reportó como mediana y rango intercuartílico (RIC).

### Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana y RIC según su distribución (evaluada con Shapiro-Wilk); la homogeneidad de varianzas se verificó con Levene. Para comparaciones univariadas se utilizaron t de Student o U de Mann-Whitney (continuas) y  $\chi^2$  o Fisher (categóricas), según correspondiera.

La asociación entre parámetros ecocardiográficos y el desenlace primario se evaluó con modelos de riesgos proporcionales de Cox univariados y multivariados, informando hazard ratios (HR) con sus intervalos de confianza del 95 % (IC 95%). El número de predictores del modelo multivariado se limitó por la regla aproximada de  $\sim 10$  eventos por predictor.

La capacidad discriminativa de los índices de desacoplamiento VD-AP (TAPSE/PSAP y S'TDI/PSAP) se analizó mediante curvas ROC con área bajo la curva (ABC) e IC 95% (método de DeLong). El punto de corte óptimo de TAPSE/PSAP se determinó con el índice de Youden. Se construyeron curvas de Kaplan-Meier estratificadas por el punto de corte y se compararon con log-rank test. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Los análisis se realizaron por casos completos, utilizando IBM SPSS Statistics versión 29.0.

### Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética institucional. Dada la naturaleza retrospectiva y el uso de datos anonimizados no se requirió consentimiento informado. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki (26) y la normativa nacional (Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud de la Nación, Ley 3301 de la Ciudad de Buenos Aires, Resolución 6677/10 de ANMAT y sus enmiendas 4008 y 4009).

## RESULTADOS

### Población de estudio (Tabla 1)

Entre enero de 2011 y marzo de 2025 se evaluaron 228 pacientes; 37 fueron excluidos (por único ETT durante internación por IC descompensada,  $n = 16$ ; sin ETT o no realizado en nuestra institución,  $n = 7$ , ETT sin datos suficientes para valorar PSAP,  $n = 14$ ), quedando 191 para el análisis (Figura 1).

La edad media fue  $80 \pm 7,9$  años, y 88,5 % fueron hombres. La clase funcional al momento del ETT basal fue predominantemente NYHA I en 62 (32,4%) y II en 100 (52,4%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en 131 (68,8%) y dislipidemia en 104 (54,5%). Entre las “banderas rojas” de AC-TTR se observaron síndrome del túnel carpiano en 55 (27,2%), neuropatía en 11 (5,4%) y canal medular estrecho en 12 (5,9%). La fibrilación auricular fue previa en 93 (46,0%) y desarrollada en el seguimiento en 26 (12,9%). El resto de las características basales se presentan en la Tabla 1.

### Parámetros ecocardiográficos y acoplamiento VD-AP (Tabla 2)

En la ecocardiografía basal, la mediana de la FEVI fue 53 % (RIC 43-61). Se verificó aumento de los espesores parietales del VI. La mediana del área de la aurícula izquierda fue 28  $\text{cm}^2$  (25-33). Predominaron los patrones de llenado mitral pseudonormal, restrictivo y onda monofásica; la mediana de la relación onda E mitral y e' tisular (E/e') fue 14 (RIC 10-18); el TAPSE fue 18  $\text{mm}$  (15-20) y la S' TDI del anillo tricuspídeo 9,5  $\text{cm/s}$  (8-10). La PSAP alcanzó 38  $\text{mm Hg}$  (31-48). Los índices de acoplamiento VD-AP presentaron valores de 0,43 (0,32-0,62) para la relación TAPSE/PSAP y 0,23 (0,18-0,32) para S'TDI/PSAP. Se diagnosticó estenosis aórtica leve en 3,9 %, moderada en 9,2 % y grave 3,9 % de los casos.

### Seguimiento clínico y eventos

Durante un seguimiento mediano de 391 días (84-704), el 32 % de los pacientes ( $n = 61$ ) presentó al menos un episodio de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC).

**Tabla 1.** Características clínicas de la población (n = 191)

Variable	Valor*
Sexo masculino, n (%)	169 (88,5 %)
Edad, años, media $\pm$ DE	80 $\pm$ 7,9 años
Clase funcional NYHA 1, n (%)	62 (32,4 %)
Clase funcional NYHA 2, n (%)	100 (52,4 %)
Clase funcional NYHA 3, n (%)	28 (14,6 %)
Clase funcional NYHA 4, n (%) <sup>†</sup>	1 (0,52 %)
Hipertensión arterial	131 (68,8 %)
Dislipidemia	104 (54,5 %)
Diabetes	28 (14,6 %)
Tabaquismo	67 (35 %)
Síndrome coronario agudo	25 (13,1 %)
Angioplastia coronaria	41 (20,3 %)
Cirugía de revascularización miocárdica	16 (7,9 %)
Cirugía de reemplazo valvular	14 (6,9 %)
Síndrome de túnel carpiano	55 (27,2 %)
Neuropatía	11 (5,4 %)
Canal medular estrecho	12 (5,9 %)
Fibrilación auricular previa	93 (46,0 %)
Fibrilación auricular en seguimiento / desarrollo	26 (12,9 %)
Miocardiopatías previas	46 (22,8 %)
Cardiodesfibrilador implantable	1 (0,5 %)
Terapia de resincronización cardíaca	2 (1,0 %)

\* Valores expresados como media  $\pm$  DE, mediana (RIC) o n (%), según corresponda.

La clase funcional NYHA es la presente al momento del ETT basal.

<sup>†</sup> Se excluyó 1 paciente en NYHA IV evaluado durante internación por IC

DE: desviación estándar; ETT: ecocardiograma transtorácico; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association; RIC: rango intercuartílico

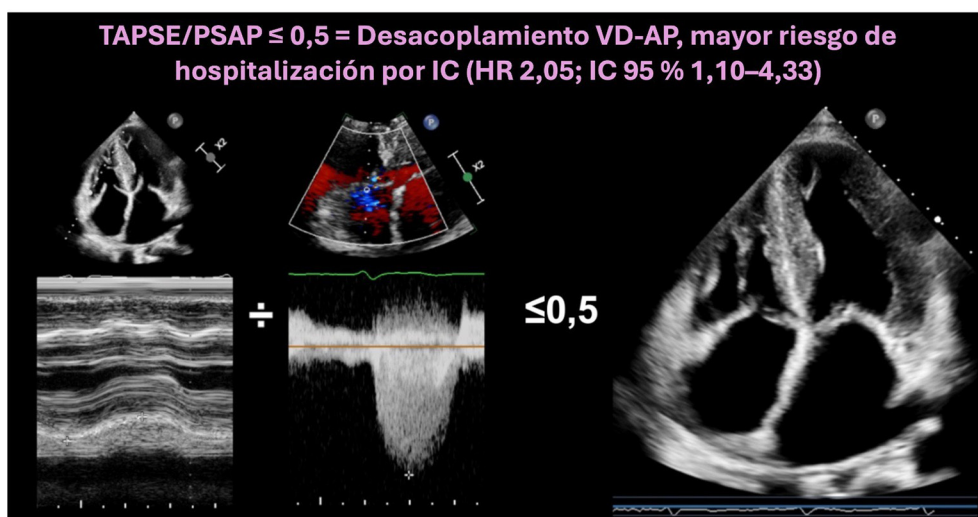
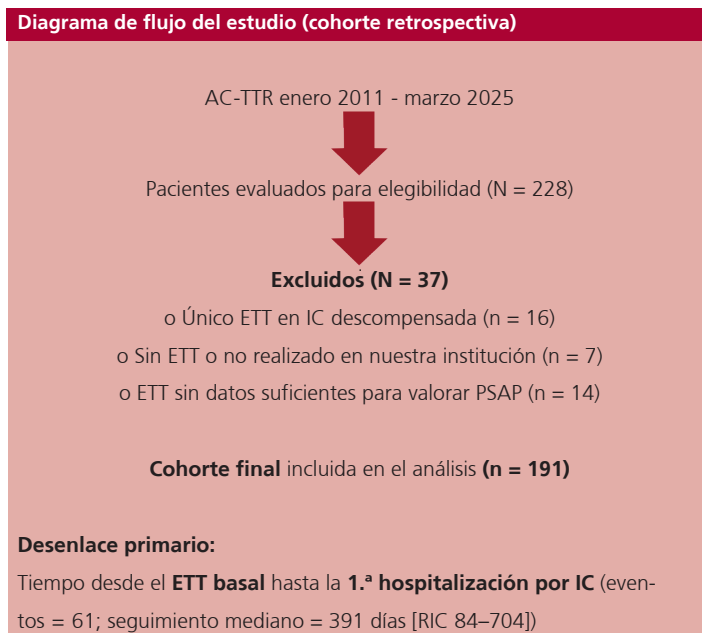
**Figura central.** TAPSE/PSAP  $\leq$  0,5 y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en AC-TTR

Ilustración esquemática del desacoplamiento ventrículo derecho-arteria pulmonar (VD-AP) en la amiloidosis cardíaca por transtiretina (AC-TTR). Un valor de TAPSE/PSAP  $\leq$  0,5 identifica a los pacientes con mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

AC-TTR: amiloidosis cardíaca por transtiretina; IC: insuficiencia cardíaca; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo; VD-AP: ventrículo derecho-arteria pulmonar.

**Fig. 1.** Flujo de selección de la cohorte AC-TTR

AC-TTR: amiloidosis cardíaca por transtiretina; ETT: ecocardiograma transtorácico; IC: insuficiencia cardíaca; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; RIC: rango intercuartílico.

### Predictores de hospitalización por IC (Tablas 3 y 4)

En el análisis univariado, una mayor relación TAPSE/PSAP se asoció con menor riesgo de HIC (HR 0,149; IC 95 % 0,023-0,962;  $p = 0,039$ ).

También fueron predictores significativos el TAPSE (HR 0,959; IC 95% 0,921-0,998;  $p = 0,040$ ) y la edad (por cada año de incremento: HR 1,066; IC 95% 1,015-1,120;  $p = 0,010$ ), mientras que PSAP no alcanzó significación estadística (HR 1,014; IC 95% 0,997-1,032;  $p = 0,100$ ).

La relación S'TDI/PSAP no mostró asociación significativa en el análisis univariado (HR 0,096; IC 95% 0,00-24,33;  $p = 0,407$ ), con estimación inestable por baja proporción de casos censurados y menor disponibilidad de mediciones. La relación S'TDI/PSAP ajustada por edad no mostró tampoco asociación independiente (HR 0,968; IC95% 0,721-1,300;  $p = 0,843$ ). La S'TDI del VD aislado tampoco se asoció con el desenlace (HR 0,929; IC 95% 0,702-1,230;  $p = 0,608$ ).

El ABC de la relación TAPSE/PSAP para HIC fue 0,60 (IC 95 % 0,50-0,71). El punto de corte óptimo por índice de Youden fue 0,5, con sensibilidad 78 % y especificidad 67 %.

En el análisis multivariado, una relación TAPSE/PSAP  $\leq 0,5$  se asoció de manera independiente con mayor riesgo de HIC (HR 2,053; IC95 % 1,10-4,33;  $p = 0,025$ ). Las curvas de Kaplan-Meier estratificadas por TAPSE/PSAP  $\leq 0,5$  mostraron una separación

consistente de los riesgos (log-rank acorde con los resultados del modelo de Cox) (Figura 2).

### DISCUSIÓN

En esta cohorte contemporánea de AC-TTR, el índice de desacoplamiento VD-AP derivado de la relación TAPSE/PSAP mostró valor pronóstico independiente para HIC. Queremos remarcar tres mensajes principales: (i) una relación TAPSE/PSAP  $\leq 0,50$  identificó un subgrupo de alto riesgo, con asociación que persistió tras el ajuste; (ii) entre los componentes por separado, menor TAPSE y mayor edad –pero no la PSAP aislada– se vincularon con el desenlace; y (iii) ni S'TDI ni S'TDI/PSAP aportaron valor pronóstico en esta cohorte. Este patrón sugiere que, en AC-TTR, la interacción contractilidad–poscarga del VD queda mejor reflejada por la razón TAPSE/PSAP que por sus elementos considerados de manera aislada.

### Relación con la evidencia previa

El uso de índices no invasivos de desacoplamiento VD-AP para estratificación pronóstica se demostró inicialmente en IC con FE preservada: en una cohorte amplia, Guazzi et al. observaron que TAPSE/PSAP  $< 0,35$  se asociaba de forma independiente con el combinado de hospitalización por IC o muerte (27).

**Tabla 2.** Ecocardiografía basal e índices VD-AP (n = 191)

Parámetro	Valor
DDVI, mm, mediana (RIC)	44 (40-49)
DSVI, mm, mediana (RIC)	30 (25-35)
ES, mm, mediana (RIC)	16 (14-19)
PP, mm, mediana (RIC)	13 (12-15)
FEVI, %, mediana (RIC)	53 (43-61)
Área AI, cm <sup>2</sup> , mediana (RIC)	28 (25-33)
Patrón de llenado mitral (0-4) <sup>†</sup>	0: 2,6 % 1: 13,9 % 2: 25,2 % 3: 23,2 % 4: 35,1 %
E/e', mediana (RIC)	14 (10-18)
S' lateral (mitral), cm/s, mediana (RIC)	5 (4,3-6,5)
S' septal (mitral), cm/s, mediana (RIC)	4 (0-5)
TAPSE, mm, mediana (RIC)	18 (15-20)
S' TDI-VD, cm/s, mediana (RIC)	9,5 (8-10)
PSAP, mm Hg, mediana (RIC)	38 (31-48)
Relación TAPSE/PSAP, mediana (RIC)	0,43 (0,32-0,62)
Relación S' TDI-VD/PSAP, mediana (RIC)	0,23 (0,18-0,32)
EAo (estenosis aórtica)	No: 82,9 %
Leve	3,9 %
Moderada	9,2 %
Grave	3,9 %

<sup>†</sup> Patrón de llenado mitral: 0 = normal; 1 = prolongado; 2 = pseudonormal; 3 = restrictivo; 4 = onda monofásica.

AI: aurícula izquierda; AP: arteria pulmonar; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; EAo: estenosis aórtica; E/e' : relación entre onda E mitral y e' tisular; ES: espesor septal; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PP: espesor de pared posterior; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; RIC: rango intercuartilico; S' lateral (mitral): velocidad sistólica del anillo mitral lateral por Doppler tisular; S' septal (mitral): velocidad sistólica del anillo mitral septal por Doppler tisular; S' TDI-VD: velocidad sistólica del anillo tricuspídeo por Doppler tisular; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; VD: ventrículo derecho.

**Tabla 3.** Análisis univariado de predictores de hospitalización por insuficiencia cardíaca

Variable	HR	IC 95%	p
TAPSE/PSAP (continuo)	0,149	0,023-0,962	0,039
TAPSE (mm)	0,959	0,921-0,998	0,040
Edad (años)	1,066	1,015-1,120	0,010
PSAP (mmHg)	1,014	0,997-1,032	0,100
S'TDI (cm/s)	0,929	0,702-1,230	0,608
S'TDI/PSAP (continuo)	0,096	0,003-24,33	0,407

HR: hazard ratio; IC95 %: intervalo de confianza del 95 %.

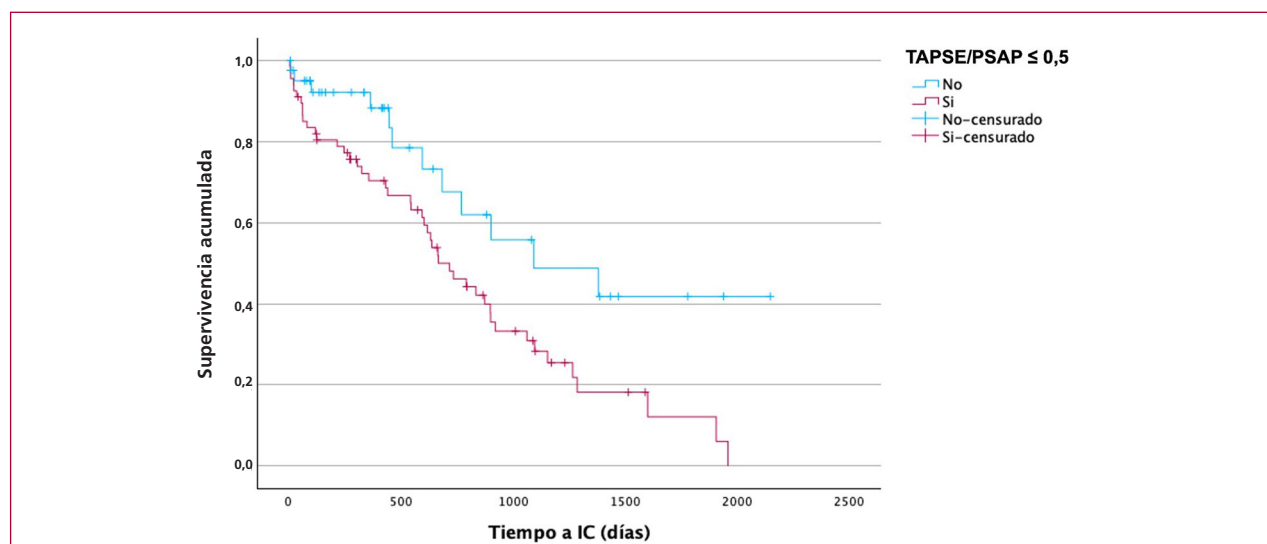
PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; S'TDI: onda S' por Doppler tisular; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo; VD: ventrículo derecho.

**Tabla 4.** Análisis multivariado de predictores de hospitalización por insuficiencia cardíaca

Variable	HR ajustado	IC 95%	p
TAPSE/PSAP $\leq$ 0,50	2,053	1,10-4,33	0,025
S'TDI (cm/s) + edad + PSAP	0,968	0,721-1,300	0,828
S'TDI/PSAP + edad	0,101	0,00-30,92	0,432

HR: hazard ratio; IC95 %: intervalo de confianza del 95 %.

PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; S'TDI: onda S' por Doppler tisular; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo.

**Fig. 2.** Curvas de Kaplan-Meier según TAPSE/PSAP

Curvas de supervivencia libre de hospitalización por insuficiencia cardíaca estratificadas según el punto de corte de TAPSE/PSAP  $\leq$  0,5. Se observa una separación significativa de los riesgos (log-rank acorde con el modelo de Cox).

IC: insuficiencia cardíaca; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo.

Nuestros hallazgos son concordantes en dirección, aunque el umbral óptimo fue mayor (0,50), diferencia atribuible a PSAP más bajas.

En amiloidosis cardíaca, estudios en cohortes mixtas AL y TTR mostraron que la relación TAPSE/PSAP predice HIC y reportaron un valor medio de TAPSE/PSAP  $\approx$  0,45 mm/mmHg como predictor independiente de muerte u HIC, (9) hallazgo posteriormente confirmado en otra cohorte mixta más pequeña. (10)

Nuestro trabajo refina esa evidencia al centrarse exclusivamente en AC-TTR y al evaluar múltiples índices de acoplamiento. Aun en una población mayoritariamente en estadios funcionales tempranos (85 % NYHA  $\leq$  II), el desacoplamiento VD-AP conservó valor pronóstico independiente, lo que sugiere que la mala adaptación del VD a la poscarga puede ser un fenómeno temprano en la historia natural de la enfermedad, posiblemente favorecido por la infiltración preferencial de los segmentos basales del VD. (28,29)

### Interpretación fisiopatológica

La AC-TTR combina rigidez miocárdica e hipertensión pulmonar secundaria en fases avanzadas, condiciones

que tensionan el acoplamiento VD-AP. La relación TAPSE/PSAP integra, en una sola medida, la reserva contráctil longitudinal del VD (TAPSE) y la poscarga (PSAP), capturando el *mismatch* entre ambas. Que el parámetro S'TDI (velocidad tisular) no haya sido significativo puede reflejar (i) su mayor susceptibilidad a ruido y ángulo, (ii) la afectación segmentaria basal del VD típica de la amiloidosis y (iii) que, en esta enfermedad, pequeños descensos aislados de la función longitudinal podrían no traducirse en peor evolución si no se acompañan de una poscarga elevada. En conjunto, esto sugiere que la relación contracción/poscarga es más informativa que “piezas” aisladas de la mecánica del VD.

### Implicancias clínicas

El índice TAPSE/PSAP es sencillo, reproducible y disponible en el ETT estándar. Su incorporación a la evaluación basal podría:

- Estratificar riesgo y priorizar seguimiento más estrecho en pacientes con valores  $\leq$  0,50.
- Informar decisiones terapéuticas, favoreciendo la optimización precoz del manejo de IC y la evaluación

oportuna de terapias modificadoras de la enfermedad cuando corresponda.

- Monitorear trayectoria: variaciones de TAPSE/PSAP en el tiempo podrían señalar progresión (desacoplamiento “dinámico”).

Este índice debe complementar, y no sustituir, la evaluación multiparamétrica con biomarcadores, clase funcional, parámetros del VI y, cuando estén disponible, *strain* de pared libre del VD.

## LIMITACIONES

El diseño observacional, retrospectivo y unicéntrico implica un riesgo de sesgo de selección. Además, la estimación de la PSAP mediante Doppler puede introducir errores relacionados con la señal de regurgitación tricuspídea y la estimación de la presión auricular derecha. No se incorporaron de manera sistemática índices de *strain* del ventrículo derecho ni mediciones invasivas de hemodinamia, que habrían permitido calcular elastancias. El desenlace primario considerado fue la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin incluir mortalidad ni un desenlace compuesto, lo que puede limitar la comparabilidad con otras series. Finalmente, la cohorte abarcó varios años, período durante el cual se modificó el manejo de la AC-TTR, introduciendo un posible factor de confusión relacionado con el tratamiento

## CONCLUSIONES

En esta cohorte de AC-TTR con FEVI preservada, el desacoplamiento VD-AP medido por TAPSE/PSAP se asoció de manera independiente con mayor riesgo de primera HIC, identificando un umbral práctico ( $\leq 0,50$ ) con utilidad clínica potencial. En cambio, S'TDI y S'TDI/PSAP no mostraron asociación independiente con el desenlace.

Se justifican estudios prospectivos y multicéntricos que: (i) validen externamente el punto de corte  $\leq 0,50$ ; (ii) evalúen el valor incremental de TAPSE/PSAP sobre modelos clínicos y biomarcadores; (iii) comparen su desempeño con índices basados en *strain*; (iv) analicen su evolución longitudinal y la modulación por terapias específicas; y (v) consideren desenlaces duros y subgrupos fenotípicos.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

## Financiamiento

Este trabajo no recibió financiamiento público ni privado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)

2. Fontana M, Čorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial amyloidosis: the exemplar interstitial disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:2345-56. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.023>

3. Quarta CC, Kruger JL, Falk RH. Cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:e178-82. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069195>

4. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42:1554-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>

5. Maccallini M, Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, Bilbao-Quesada R, González-Babarro E, et al. Prognostic value of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio in cardiac amyloidosis. *Rev Esp Cardiol* 2024;77:634-44. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.01.001>

6. de Groote P, Fertin M, Goéminne C, Petyt G, Peyrot S, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of radionuclide angiography to echoDoppler parameters. *Eur Heart J* 2012;33:2672-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs080>

7. Naseem M, Alkassas A, Alaarag A. Tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure ratio as a predictor of in-hospital mortality for acute heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22:414. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02857-6>

8. Yu F, Cui Y, Shi J, Wang L, Zhou Y, Ye T, et al. Association between the TAPSE to PASP ratio and short-term outcome in patients with light-chain cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol* 2023;387:131108. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.05.058>

9. Tomasoni D, Adamo M, Porcari A, Aimo A, Bonfili GB, Castiglione V, et al. Right ventricular to pulmonary artery coupling and outcome in patients with cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:1405-14. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead145>

10. Palmiero G, Monda E, Verrillo F, Calabrò P, Bossone E, Limongelli G, et al. Prevalence and clinical significance of right ventricular pulmonary arterial uncoupling in cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol* 2023;388:131147. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131147>

11. Pestelli G, Fiorencis A, Trevisan F, Luisi GA, Smarrazzo V, Mele D. New measures of right ventricle-pulmonary artery coupling in heart failure: an all-cause mortality echocardiographic study. *Int J Cardiol* 2021;329:234-41. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.12.057>

12. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechchio S, Menicanti L, Ghio S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;305:H1373-81. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00157.2013>

13. Bosch L, Lam CSP, Gong L, Chan SP, Sim D, Yeo D, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1521-31. <https://doi.org/10.1002/ehf.873>

14. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017905. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>

15. Trousselle L, Eggenspiepler F, Huttin O, Pace N, Nazeyrollas P, Faroux L, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular function and right ventricular-arterial coupling in tricuspid regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2024;40:2247-59. <https://doi.org/10.1007/s10554-024-03215-7>

16. Roccabruna A, Fortuni F, Comuzzi A, Armani I, Bolzan B, Franchi E, et al. Right ventricular-pulmonary artery coupling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2024;40:2325-34. <https://doi.org/10.1007/s10554-024-03233-5>

17. Lillo R, Graziani F, Ingrassiotta G, Przybylski B, Iannaccone G, Locorotondo G, et al. Right ventricle systolic function and right ventricle-pulmonary artery coupling in patients with severe aortic

stenosis and the early impact of TAVI. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022;38:1761-70. <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02569-0>

18. Schwarting SK, Poledniczek M, Metodiev Y, Stolz L, Hofmann E, Hegebart U, et al. RV-PA uncoupling is associated with increased mortality in transthyretin amyloid cardiomyopathy treated with tafamidis. *Clin Res Cardiol* 2024;113. <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02576-2>

19. Kittleson MM, Ruberg FL, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1076-126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>

20. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, 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;23:685-713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>

21. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>

22. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e578-622. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>

23. Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, Perlini S, Attanà P, Moggi Pignone A, et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:416-22. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jer289>

24. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>

25. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, 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;19:591-600. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu042>

26. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310:2191-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

27. Guazzi M, Dixon D, Labate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ, et al. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1211-21. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.024>

28. De Gaspari M, Sinigiani G, De Michieli L, Della Barbera M, Rizzo S, Thiene G, et al. Relative apical sparing in cardiac amyloidosis is not always explained by an amyloid gradient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24:1258-68. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead107>

29. Porcari A, Fontana M, Canepa M, Biagini E, Cappelli F, Gagliardi C, et al. Clinical and prognostic implications of right ventricular uptake on bone scintigraphy in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 2024;149:1157-68. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066524>