

Editorial

Clasificación 4A: el valor pronóstico de la clínica en la insuficiencia tricuspídea paucisintomática



4A score: Prognostic value of clinical assessment in paucisymptomatic tricuspid regurgitation

Joan Guzmán-Bofarull, Ilana Forado-Benatar y Marta Farrero*

Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 6 de agosto de 2023

La insuficiencia tricuspídea (IT) es una afección muy frecuente pero clásicamente olvidada. El creciente interés en el estudio de la congestión y la función del ventrículo derecho, asociado con las emergentes técnicas de reparación tricuspídea percutánea, hace que esta entidad vaya lentamente ganando protagonismo en los foros de la cardiología, tanto desde el punto de vista clínico y el terreno de la insuficiencia cardíaca como entre las técnicas de imagen y la cardiología intervencionista. Sin embargo, todavía no disponemos de herramientas simples, clínicas y reproducibles que nos ayuden a estratificar su necesidad de seguimiento y su pronóstico.

En un artículo publicado recientemente en *Revista Española de Cardiología*, González-Gómez et al.¹ proponen una interesante clasificación clínica para pacientes con IT: la clasificación 4A. En una cohorte de 135 pacientes con IT aislada grave sin episodios de insuficiencia cardíaca descompensada previos, se evaluó la presencia de 4 síntomas o signos típicos de pacientes con IT significativa: astenia, anorexia, dolor o distensión abdominal y edemas en las extremidades inferiores (en inglés, *ankle swelling*). Según la presencia o ausencia de estos, se clasificó a los pacientes en A0-A3. El objetivo primario del estudio fue aparición de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca derecha. Esta sencilla clasificación, basada en datos fácilmente obtenibles en la visita médica, tuvo una buena correlación con la presencia del objetivo primario: las categorías A2 y A3 mostraron una incidencia más alta de eventos, así como los que presentaron un avance en la categoría durante el seguimiento.

INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

La IT es un hallazgo común en el laboratorio de ecocardiografía, que puede encontrarse en hasta un 80-90% de la población general². Grados avanzados y sintomáticos afectan a un 4% de la población mayor de 75 años y al 0,55% de la población general³. Está bien demostrado que la IT se asocia con un aumento de mortalidad y morbilidad, independientemente del grado de

disfunción del ventrículo derecho o de la presencia de hipertensión pulmonar⁴, con consecuencias clínicas de 2 tipos: intolerancia al ejercicio debido a bajo gasto cardíaco y síntomas de congestión venosa sistémica, con disfunción renal y hepática en estadios avanzados.

La IT ha sido históricamente la valvulopatía olvidada, y su tratamiento se considera principalmente cuando es necesario intervenir una valvulopatía izquierda. La IT aislada está infra-representada en los estudios y subestimada como entidad patológica, por lo que se han infrautilizado las herramientas diagnósticas y terapéuticas disponibles, lo que lleva a diferir decisiones médicas incluso en caso de pacientes en estadios avanzados de la enfermedad cuando el riesgo quirúrgico es ya inaceptable³. La vigente guía de práctica clínica recomienda el tratamiento de la IT aislada en caso de que sea grave, sintomática y relacionada con dilatación del ventrículo derecho⁵. Las técnicas de reparación percutánea son una alternativa terapéutica en auge, aunque la evidencia sobre su eficacia y su repercusión clínica a largo plazo es todavía escasa.

Un ejemplo del olvido en el que ha vivido la IT es la clásica clasificación clínica de los pacientes con insuficiencia cardíaca, la escala de la *New York Heart Association* (NYHA). Utilizada para el seguimiento y el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca⁶, la escala de la NYHA se basa en la disnea de esfuerzo de los pacientes, síntoma de gran utilidad en insuficiencia cardíaca o valvulopatías de predominio izquierdo, pero probablemente con menos importancia en la enfermedad tricuspídea o la disfunción del ventrículo derecho.

Conociendo entonces la expresión clínica de la IT significativa, su impacto pronóstico y las indicaciones de tratamiento invasivo actuales, urge la necesidad de determinar si los pacientes paucisintomáticos sin disfunción o dilatación del ventrículo derecho merecen un seguimiento más exhaustivo o se pueden beneficiar de una intervención precoz que mejore su pronóstico antes de que el riesgo de una intervención sea inaceptablemente alto o incluso esta sea inútil.

En este argumento recae la importancia de la clasificación 4A que se propone en el trabajo de González-Gómez et al.¹: la primera clasificación con datos clínicos específicamente dirigida a la evaluación de la IT, de interés pronóstico y de muy fácil registro.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.02.015>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mfarrero@clinic.cat (M. Farrero).

✉ @MartaFarrero @JGuzmanBofarull @IForado

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.05.007>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO: INTERÉS DE LA COHORTE 4A

La cohorte de pacientes del artículo de González-Gómez et al. presenta características clínicas clásicamente descritas en la IT, tales como predominio de mujeres (69%) y edad avanzada (78 años)¹.

La población del estudio mostró en general características clínicas, analíticas y ecocardiográficas aparentemente poco avanzadas:

- Una gran mayoría de pacientes se encontraban en clase funcional NYHA I-II al inicio del seguimiento.
- La función hepatorenal estaba dentro de la normalidad, lo que traduce una población en un estado esplácnico relativamente des congestionado.
- La función del ventrículo izquierdo era normal y el ventrículo derecho estaba solo ligeramente dilatado, con desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo, cambio de área fraccional y onda S' normales.

En cambio, otras características de la población del estudio podrían indicar mayor gravedad. Por ejemplo, el grado de IT, que era grave en el 83% de los pacientes, masiva en el 13% y torrencial en el 4%, o la alta prevalencia de fibrilación auricular (hasta el 87%), habitualmente relacionada con una enfermedad más avanzada, mayor remodelado y peores resultados clínicos. La fibrilación auricular puede ser una causa etiológica fundamental en el subtipo de IT causado por dilatación del anillo tricuspídeo y crecimiento de la aurícula derecha, que presentaban el 39% de los pacientes de la cohorte.

Utilizando la clasificación clínica propuesta por González-Gómez et al.¹, el 50% de los pacientes pertenecían a una categoría \geq A1 (el 26% en A1, el 11% en A2 y el 13% en A3). Esta cifra se corresponde adecuadamente con la proporción de pacientes que requerían tratamiento diurético, que fue del 67%. Este incremento en la sensibilidad para detectar a pacientes con enfermedad clínicamente significativa comparado con la clasificación funcional por NYHA o la ecografía del ventrículo derecho es muy relevante, ya que nos permitiría identificar a pacientes falsamente considerados en bajo riesgo por medidas convencionales que se podrían beneficiar de un seguimiento más estrecho o intervención precoz.

Los 3 grados de gravedad de la IT incluidos en la cohorte (grave, masiva, torrencial) presentaron gradaciones clínicas similares utilizando la clasificación 4A, por lo que la gravedad de la IT no parece ser el factor fundamental en el desarrollo de síntomas.

Finalmente, otro aspecto interesante en el análisis de las características de la cohorte de estudio es la decisión de los autores de excluir a los pacientes con IT secundaria a valvulopatía izquierda no corregida. La decisión es acertada, ya que permite analizar a una población más homogénea, en la cual los síntomas y signos son atribuibles más directamente al componente predominante de la IT, sin interferencia de la cardiopatía izquierda. Sin embargo, excluir a estos pacientes significa excluir la primera etiología en frecuencia de la propia IT⁷, lo que limita la extrapolación directa de esta clasificación al conjunto total de pacientes con IT.

CARACTERÍSTICAS DE LA CLASIFICACIÓN 4A Y RESULTADOS DEL ESTUDIO

El valor de los síntomas y signos elegidos para formar parte de la clasificación 4A recae en 2 aspectos principales. Por una parte, reflejan tanto la congestión como el bajo gasto clásicos de la insuficiencia cardíaca derecha. Por otra parte, son clínicamente accesibles y fácilmente evaluables dentro del sistema habitual de la

historia clínica y la exploración física de cualquier paciente con insuficiencia cardíaca.

En un esfuerzo para reducir la subjetividad y mejorar la precisión de la evaluación clínica, se podría plantear una escala que midiese por grados cada síntoma o incluso incorporase variables objetivas como el test de los 6 min de marcha o la ergoespirometría. Aunque esta propuesta puede resultar tentadora en un contexto científico, haría la evaluación más compleja y menos inmediata y comprometería la simplicidad y la accesibilidad como valores principales de la clasificación 4A.

El objetivo primario escogido por los investigadores fue un combinado de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular. El 39% de los pacientes alcanzaron el evento combinado; el 34% de estos presentó insuficiencia cardíaca y el 5%, muerte cardiovascular tras una mediana de seguimiento de 26 meses. Los pacientes clasificados en A2 y A3 mostraron una elevada incidencia de eventos, de igual modo que los pacientes que sufrieron un incremento de gradación hacia A2 y A3 durante el seguimiento, en quienes prácticamente se duplicó el riesgo de sufrir el objetivo primario.

Los autores analizaron por separado los componentes de la clasificación 4A, que mostraron igualmente una buena correlación con la aparición de eventos. La buena correlación entre una clasificación clínica, sencilla y accesible y resultados como ingreso o muerte es la mayor virtud de la clasificación 4A.

Pese a que se trata de una clasificación clínica, en el estudio también se hicieron determinaciones analíticas. El péptido natriurético cerebral fue de valor relativamente bajo (mediana, 141 pg/ml) y no aportó valor pronóstico de insuficiencia cardíaca o muerte, lo cual probablemente fuera esperable en una población con fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal y afección predominante de cavidades derechas. En futuros estudios, sería interesante analizar el valor de otro biomarcador como el antígeno carbohidrato 125 (CA125), ya que se ha relacionado de forma más consistente con el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha y congestión sistémica^{8,9}. En cuanto al estudio de la función hepática, el valor de la gamma glutamiltransferasa (GGT) fue una variable independiente de insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular ($p < 0,001$), pero no el resto de las enzimas hepáticas. Dicho hallazgo se corresponde bien con la interpretación de la GGT como un marcador de congestión hepática, fenómeno predominante en la IT, en contraposición a la isquemia hepática, más relacionada con la aspartato aminotransferasa (ASAT) y la alanina aminotransferasa (ALAT)¹⁰. En la reciente escala TRIO (*tricuspid regurgitation impact on outcomes score*), se identificaron 8 variables como predictoras de mortalidad a 10 años en pacientes con IT moderada-grave¹¹: edad, sexo, concentración de creatinina, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar, frecuencia cardíaca elevada, ASAT > 40 U/l y gravedad de la IT. En este caso, contrariamente al trabajo de González-Gómez et al.¹, el valor de ASAT > 40 U/l sí mostró asociación con la mortalidad. Este hecho podría deberse a la inclusión de pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y menor grado de IT, por lo que el componente de mala perfusión anterógrada podría tener un papel más importante.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A pesar del interés del estudio y de la nueva clasificación clínica propuesta, existen algunas limitaciones relacionadas con su carácter observacional, unicéntrico y de relativamente reducido tamaño (aunque remarcable por tratarse de una población de IT). En segundo lugar, la exclusión de los pacientes con valvulopatía izquierda limita la aplicabilidad de la clasificación 4A a esta población, de prevalencia no despreciable. En tercer lugar, el largo

periodo de inclusión y las diferencias en los tiempos de seguimiento de los pacientes pueden dificultar la extracción de conclusiones definitivas sobre el patrón de evolución de esta valvulopatía. En cuarto lugar, el estadístico $C = 0,6$ implica una asociación discreta, lo que podría dificultar la aplicación del modelo. Finalmente, se excluyó del ulterior análisis a los 37 pacientes sometidos a intervención (14 percutánea y 23 quirúrgica), por lo que desconocemos si el grado de la clasificación 4A mejoró tras la intervención o si esto se asoció con una mejora pronóstica.

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

En conclusión, la clasificación 4A propuesta por González-Gómez et al.¹ es una nueva herramienta dirigida a la estratificación pronóstica de los pacientes con IT grave. Es sencilla y fácilmente aplicable en consulta y presenta mayor potencia discriminativa y pronóstica en comparación con la clasificación clásica de la NYHA. Los ítems incluidos son signos y síntomas ampliamente conocidos, pero se han reagrupado para crear una clasificación dirigida al paciente con enfermedad valvular derecha.

La nueva clasificación nos permite detectar a pacientes sintomáticos o paucisintomáticos pero aún en estadios no avanzados, con función hepatorenal que puede ser normal y función del ventrículo derecho conservada.

El uso de esta clasificación juntamente a una analítica, en especial valorando la GGT, podría ayudar a identificar a un grupo de pacientes con mayor riesgo para quienes podría ser necesario un seguimiento más cercano o incluso una intervención reparativa.

Como perspectivas de futuro, sería interesante estudiar la clasificación 4A en una segunda cohorte de validación para confirmar su utilidad en la práctica diaria y valorar su significado pronóstico en una cohorte que incluya a pacientes con valvulopatía izquierda. Por otra parte, sería interesante saber si la incorporación de biomarcadores como la GGT o el CA125 podría incrementar la sensibilidad o la especificidad de esta clasificación. Finalmente, sería interesante estudiar la evolución dinámica de la clase 4A en función de las modificaciones en el tratamiento, especialmente en la intervención percutánea de la tricúspide, y ver si mantiene su valor pronóstico en este ámbito o incluso si es un buen medio para definir qué pacientes pueden beneficiarse más de esta técnica.

FINANCIACIÓN

No hay fuentes de financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los autores tiene conflictos de intereses en referencia al presente manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- González-Gómez A, Fernández-Golfín C, Rocío Hinojar R, et al. The 4A classification for patients with tricuspid regurgitation. *Rev Esp Cardiol*. 2023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2023.02.008>.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:e57–e185.
- Kadri AN, Menon V, Sammour YM, et al. Outcomes of patients with severe tricuspid regurgitation and congestive heart failure. *Heart*. 2019;105:1813–1817.
- Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, et al. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:433–442.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;43:561–632.
- Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Blood Vessels. *JAMA*. 1953;153:891.
- Dietz MF, Prihadi EA, van der Bijl P, et al. Sex-specific differences in etiology and prognosis in patients with significant tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol*. 2021;147:109–115.
- Miñana G, de la Espriella R, Mollar A, et al. Factors associated with plasma antigen carbohydrate 125 and amino pro-B-type natriuretic peptide concentrations in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:437–447.
- Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, et al. Optimal carbohydrate antigen 125 cutpoint for identifying low-risk patients after admission for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:316–324.
- Weisberg IS, Jacobson IM. Cardiovascular diseases and the liver. *Clin Liver Dis*. 2011;15:1–20.
- Lara-Breitinger KM, Scott CG, Nkomo VT, et al. Tricuspid Regurgitation Impact Outcomes: A simple clinical risk score. *Mayo Clin Proc*. 2022;97:1449–1461.