



## EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

### INVESTIGACIÓN ORIGINAL

1 **Fibrosis miocárdica como predictor de muerte súbita en pacientes con enfermedad coronaria**

Abbasin Zegard, Osita Okafor, Joseph de Bono, Manish Kalla, Mauro Lencioni, Howard Marshall, Lucy Hudsmith, Tian Qiu, Richard Steeds, Berthold Stegemann, Francisco Leyva

■ **COMENTARIO EDITORIAL** ¿Es oportuno actualizar las guías en base a una estratificación apropiada del riesgo de muerte súbita en pacientes con miocardiopatías?

Ana C Alba

18 **Reemplazo de la válvula aórtica en pacientes de bajo riesgo con estenosis aórtica grave no incluidos en ensayos aleatorizados**

Alberto Alperi, Pierre Voisine, Dimitri Kalavrouziotis, Eric Dumont, François Dagenais, Jean Perron, Iria Silva, Fernando Bernardi, Siamak Mohammadi, Josep Rodés-Cabau

■ **COMENTARIO EDITORIAL** El claroscuro de los pacientes de "Bajo Riesgo" para TAVI. En busca de respuestas...

Iris Rodríguez

34 **Estratificación del riesgo en pacientes que han sobrevivido a una parada cardíaca en los que se contempla realizar una coronariografía**

Ahmed A. Harhash, Teresa L. May, Chiu-Hsieh Hsu, Sachin Agarwal, David B. Seder, Michael R. Mooney, Nainesh Patel, John McPherson, Paul McMullan, Richard Riker, Eldar Soreide, Karen G. Hirsch, Pascal Stamatet, Alison Dupont, Sten Rubertsson, Hans Friberg, Niklas Nielsen, Tanveer Rab, Karl B. Kern

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Supervivencia al alta en pacientes recuperados de un paro cardíaco. ¿Podemos estratificar el riesgo de muerte tras las primeras horas de la reanimación?

Ana de León Soto

50 **Progresión de la insuficiencia tricuspídea tras la cirugía para una insuficiencia mitral isquémica**

Philippe B. Bertrand, Jessica R. Overbey, Xin Zeng, Robert A. Levine, Gorav Ailawadi, Michael A. Acker, Peter K. Smith, Vinod H. Thourani, Emilia Bagiella, Marissa A. Miller, Lopa Gupta, Michael J. Mack, A. Marc Gillinov, Gennaro Giustino, Alan J. Moskowitz, Annetine C. Gelijns, Michael E. Bowdish, Patrick T. O'Gara, James S. Gammie, Judy Hung, en nombre de la Cardiothoracic Surgical Trials Network (CTSN)

■ **COMENTARIO EDITORIAL** ¿Reparar o no reparar? El eterno dilema de la tricúspide

Alberto Pérez-Castellanos, Julián Palacios-Rubio, Elena Fortuny

66 **Ensayo aleatorizado de ivabradina en pacientes con síndrome de taquicardia postural ortostática hiperadrenérgica**

Pam R. Taub, Adena Zadourian, Hannah C. Lo, Cameron K. Ormiston, Shahrokh Golshan, Jonathan C. Hsu

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Ivabradina en el tratamiento del síndrome de taquicardia ortostática postural: Nuevas evidencias

Carmen de Pablo Zarzosa, Miguel Cayetano Amores Luque, Fernando Domínguez Benito

### PRESENTE Y FUTURO

81 **Afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry. Revisión JACC Tema de la semana**

Maurizio Pieroni, James C. Moon, Eloisa Arbustini, Roberto Barriaes-Villa, Antonia Camporeale, Andreja Cokan Vujkovic, Perry M. Elliott, Albert Hagege, Johanna Kuusisto, Aleš Linhart, Peter Nordbeck, Iacopo Olivotto, Päivi Pietilä-Effati, Mehdi Namdar

■ **COMENTARIO EDITORIAL** Afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry: avances diagnósticos y terapéuticos  
Belén Marí López, María Manuela Izquierdo Gómez, Juan Lacalzada Almeida



La traducción ha sido realizada por Javier Mas y revisada por el Redactor Jefe de la revista en español, bajo su responsabilidad. Ni Elsevier ni la American College of Cardiology Foundation asumen responsabilidad alguna en relación con la traducción. Aunque se ha tenido el mayor cuidado al preparar la traducción, el lector debe basarse siempre en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información presentada en esta publicación, y debe verificarla siempre en fuentes originales. Ni traductor ni el Redactor Jefe de la revista en español asumen responsabilidad alguna en relación con el uso de cualquier información contenida en la publicación, ni tampoco de cualquier posible error, omisión o inexactitud, debidos a negligencia o a cualquier otro motivo, ni de las consecuencias derivadas de ello.

Los médicos y los investigadores deben basarse siempre en su propia experiencia y conocimiento al evaluar y utilizar cualquier información, metodología, compuesto o experimento de los descritos aquí. Dados los rápidos avances que se producen, en particular, en las ciencias médicas, deberá realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y la posología de los medicamentos. En el grado máximo que permita la ley, Elsevier, la American College of Cardiology Foundation, el traductor o el Redactor Jefe de la edición en español no asumen responsabilidad alguna por lesión y/o daño alguno sufridos por personas o por propiedades como consecuencia de responsabilidad de productos, negligencia ni ninguna otra, ni por uso u operación algunos de cualquier método, producto, instrucción o idea contenidos en este material. Aunque es de esperar que todo el material publicitario se atenga a las normas éticas (médicas), la inclusión en esta publicación no constituye ninguna garantía ni aval de la calidad o el valor de un producto ni de las afirmaciones realizadas sobre él por su fabricante.

The translation has been undertaken by Javier Mas and revised by the Spanish Editor-in-Chief at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translator or the Editor-in-Chief of the Spanish edition in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, the translator or the Editor-in-Chief of the Spanish edition for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.



# EXPLORE THE EVIDENCE FOR RDN

The Medtronic Symplicity Spyral™ Renal Denervation (RDN) system offers a complementary way to lower patients' blood pressure as shown in sham-controlled clinical trials.<sup>1,2</sup>

## SPYRAL HTN-ON MED PILOT STUDY

9.4 ↓

mmHg Office SBP  
at six months.\*<sup>†</sup>

## SPYRAL HTN-OFF MED PIVOTAL TRIAL

9.2 ↓

mmHg Office SBP  
at three months.\*<sup>†</sup>



RECOMMEND RDN TODAY

\*RDN arm reduction from baseline.

†ANCOVA adjusted; secondary efficacy analysis.

1. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2346-2355.

2. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020; Published online March 29, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30554-7.

UC202107939 ML ©2021. Medtronic. All rights reserved. Medtronic and the Medtronic logo are trademarks of Medtronic. For distribution only in markets where the Symplicity Spyral™ multi-electrode renal denervation catheter and Symplicity G3™ renal denervation RF generator have been approved. Not for distribution in the USA, Japan, or France. 03/2021

Medtronic



APOC-2020-0010

Ficha técnica Pravafenix  
Ficha técnica Twicor 10mg  
Ficha técnica Twicor 20 mg

\*ArmoLIPID PLUS es un complemento alimenticio que junto con medidas dietéticas puede ayudar al control del colesterol en personas con hipercolesterolemia leve/moderada.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Fibrosis miocárdica como predictor de muerte súbita en pacientes con enfermedad coronaria



Abbasin Zegard, MBChB,<sup>a,b</sup> Osita Okafor, MBChB,<sup>a,b</sup> Joseph de Bono, MD,<sup>b</sup> Manish Kalla, MD,<sup>b</sup> Mauro Lencioni, MD,<sup>b</sup> Howard Marshall, MD,<sup>b</sup> Lucy Hudsmith, MD,<sup>b</sup> Tian Qiu, PhD,<sup>a</sup> Richard Steeds, MD,<sup>b</sup> Berthold Stegemann, PhD,<sup>a</sup> Francisco Leyva, MD<sup>a</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** La "zona gris" de fibrosis miocárdica (FZG) observada en la cardi resonancia magnética puede ser un sustrato de arritmias ventriculares (AV).

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue determinar si la FZG predice la muerte súbita cardíaca (MSC) y las AV (fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida) en los pacientes con enfermedad coronaria (EC) y una amplia gama de valores de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).

**MÉTODOS** En este estudio retrospectivo de pacientes con EC, se determinó la presencia de fibrosis miocárdica en la evaluación visual ( $FM_{EV}$ ) y la masa de la FZG en los pacientes con  $FM_{EV}$  en relación con la MSC y con la variable de valoración arrítmica combinada formada por la MSC y las AV.

**RESULTADOS** De un total de 979 pacientes (media de edad [ $\pm$  DE]: 65,8  $\pm$  12,3 años), 29 (2,96%) presentaron una MSC y en 80 (8,17%) se produjo un evento de la variable de valoración arrítmica a lo largo de una mediana de 5,82 años (rango intercuartílico: 4,1 a 7,3 años). En el conjunto de la cohorte, la  $FM_{EV}$  mostró una intensa asociación con la MSC (*hazard ratio*: 10,1, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,42 a 1278,9) y con la variable de valoración arrítmica (*hazard ratio*: 28,0; IC del 95%: 4,07 a 3525,4). En los análisis de riesgos competidores, las asociaciones entre la FEVI < 35% y la MSC (*hazard ratio* de la subdistribución [sHR]: 2,99; IC del 95%: 1,42 a 6,31) y la variable de valoración arrítmica (sHR: 4,71; IC del 95%: 2,97 a 7,47) fueron más débiles. En los análisis de riesgos competidores de la subcohorte de pacientes con  $FM_{EV}$  (n = 832), la FZG determinada con el empleo del método de 3DE ( $FZG_{3DE}$ ) > 5,0 g mostró una asociación intensa con la MSC (sHR: 10,8; IC del 95%: 3,74 a 30,9) y con la variable de valoración arrítmica (sHR: 7,40; IC del 95%: 4,29 a 12,8). Las asociaciones de la FEVI < 35% con la MSC (sHR: 2,62; IC del 95%: 1,24 a 5,52) y con la variable de valoración arrítmica (sHR: 4,14; IC del 95%: 2,61 a 6,57) fueron más débiles.

**CONCLUSIONES** En los pacientes con EC, la  $FM_{EV}$  más la masa de  $FZG_{3DE}$  cuantificada mostró una asociación con la MSC y con las AV más intensa que la FEVI. Para la selección de los pacientes en los que utilizar un desfibrilador automático implantable, la determinación de la  $FM_{EV}$  seguida de la cuantificación de la masa de  $FZG_{3DE}$  puede ser preferible a la FEVI. (J Am Coll Cardiol 2021;77:29-41) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup>Aston Medical School, Aston University, Birmingham, Reino Unido; y <sup>b</sup>University Hospitals Birmingham, Queen Elizabeth, Birmingham, Reino Unido.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 18 de septiembre de 2020; original revisado recibido el 26 de octubre de 2020, aceptado el 27 de octubre de 2020.

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS****AUC** = área bajo la curva**AV** = arritmias ventriculares**CRM** = cardiorresonancia magnética**DAI** = desfibrilador automático implantable**EC** = enfermedad coronaria**FM** = fibrosis miocárdica**FM<sub>EV</sub>** = fibrosis miocárdica presente en la evaluación visual**FZG** = fibrosis de zona gris**HR** = hazard ratio**MSC** = muerte súbita cardíaca

La enfermedad coronaria (EC) es la principal causa de muerte a nivel mundial, y provoca > 9 millones de muertes cada año (1). Aunque el fallo de bombeo continúa siendo una forma importante de muerte en la EC, la muerte súbita cardíaca (MSC) supone más del 50% de los casos (2). En estudios prospectivos realizados en Estados Unidos (3,4) y en Europa (5,6), las tasas de MSC oscilan entre 50 y 100 por 100.000 en la población general.

Aunque las arritmias ventriculares (AV), es decir, la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular, no son la única causa de la MSC, sí son las principales responsables de ella. Los desfibriladores automáticos implantables (DAI) constituyen el único tratamiento que prolonga la supervivencia de los pacientes con riesgo de AV (7). Las guías de tratamiento actuales recomiendan el empleo de los DAI en los pacientes que han sobrevivido a una fibrilación ventricular o una taquicardia ventricular sostenida, así como para la prevención primaria en los pacientes con una FEVI < 30% o < 35%, dependiendo de la clase funcional en la que se encuentren (8). Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes seleccionados para el implante de un DAI de esta forma no se llega a producir nunca una descarga del dispositivo, y tan solo un 2% a 5% al año fallecen por una MSC. Por otro lado, hay un porcentaje sustancial de pacientes que han sufrido un infarto de miocardio que sufren una MSC teniendo una FEVI > 35% (9). Las limitaciones que presenta la FEVI como factor predictivo de los eventos arrítmicos (10,11) han sido reconocidas por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* y por la *Heart Rhythm Society*, que han identificado como prioridad la detección de factores de riesgo tempranos para la MSC (12).

Una herramienta prometedora para la estratificación del riesgo arrítmico es la basada en la cardiorresonancia magnética (CRM), que se ha centrado en la fibrosis miocárdica (FM), evaluada tanto con la fibrosis total como con la denominada fibrosis de la "zona gris" (FZG). Esta hipótesis deriva de la observación de que la FZG, que alberga miocardio viable y no viable, es un posible sustrato de las AV (13). La mayor parte de los estudios que han investigado la FZG en la EC han sido de un tamaño relativamente pequeño (< 100 sujetos en cada uno) (14) y han seleccionado a pacientes seleccionados para el implante de un DAI que tenían una FEVI baja (habitualmente < 35%). Dado que la MSC y las AV se dan también en pacientes con una FEVI ≥ 35% (9,12), hemos explorado los parámetros de la CRM indicativos de la fibrosis total y la FZG y su relación con la MSC y las AV en pacientes con EC con una amplia variedad de valores de FEVI.

**MÉTODOS**

El estudio CMR-SCD (*Cardiovascular Magnetic Resonance for the prediction of Sudden Cardiac Death*) fue un estudio retrospectivo de pacientes de un solo centro (*University Hospitals Birmingham, Queen Elizabeth*, Reino Unido) que fueron remitidos a una exploración de CRM durante el período comprendido entre julio de 2010 y agosto de 2017. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación local y por el departamento de auditoría clínica del hospital, y ambos lo eximieron de la necesidad del consentimiento de los pacientes para los datos clínicos obtenidos de forma retrospectiva. Este estudio se llevó a cabo para determinar si nuestro centro debía adoptar la cuantificación de la FM, con preferencia a nuestro enfoque heurístico habitual de evaluación visual de la FM en la estratificación del riesgo arrítmico. El estudio se atuvo a lo establecido en la Declaración de Helsinki.

Se examinó retrospectivamente la documentación clínica y los informes de CRM para determinar si los pacientes cumplían los criterios de inclusión y de exclusión. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: EC, definida de la siguiente forma: 1) antecedentes previos de infarto de miocardio, intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización coronaria; 2) coronariografía que mostrara una estenosis ≥ 70% en ≥ 1 arteria coronaria o una estenosis ≥ 50% del tronco principal izquierdo; o 3) FM en la CRM con una distribución isquémica; así como cualquier valor de FEVI. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: cardiopatía congénita o enfermedad cardíaca del adulto distinta de la EC, incluidas las valvulopatías y las canalopatías; antecedentes previos de paro cardíaco o de un episodio de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular fuera del contexto de un infarto de miocardio; un dispositivo cardíaco implantable, excepto los registradores implantables, que se hubiera implantado antes de la realización de la CRM; o un seguimiento incompleto, definido como la incapacidad de corroborar en los registros clínicos si se disponía de una información completa sobre los eventos clínicos en nuestro centro o en el centro que había remitido al paciente. El implante de un dispositivo cardíaco implantable después de realizada la CRM no fue motivo de exclusión.

**CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA.** Las exploraciones se realizaron con escáneres de 1,5 T (MAGNETOM Symphony y Avanto, Siemens, Erlangen, Alemania) y con bobinas cardíacas dispuestas en fase, según un método descrito con anterioridad (15). Para la obtención de imágenes de la FM con el empleo de una CRM con realce tardío de gadolinio (figura 1), se realizó una adquisición en cortes según el eje corto idénticos a la pila ventricular izquierda de precesión libre en fase estable, con el empleo de una secuencia de inversión-recuperación seg-

mentada 10 min después de la administración intravenosa de contraste de gadolinio [Magnevist o Gadovist [Reading, Berkshire, Reino Unido] a un nivel de 0,15 a 0,2 mmol/kg), ajustando los tiempos de inversión al miocardio normal nulo. El análisis cuantitativo de la fibrosis total y la FZG lo realizó con el programa informático CMR42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Alberta, Canadá) un investigador al que se ocultó la evolución de los pacientes. Si no se apreciaba FM visualmente, no se realizaba ninguna cuantificación y se imputaba un valor de cero a todas las mediciones de la FM. Se utilizó la técnica de umbral de señal respecto al miocardio de referencia para cuantificar la fibrosis total y la FZG. Para ello, se identificó manualmente un miocardio nulo situado a distancia como referencia. La masa de fibrosis total se cuantificó con el empleo de un algoritmo de detección semiautomático y se definió mediante umbrales de intensidad de señal por encima del valor del miocardio de referencia. Para ello se eligieron 2 regiones de interés: en primer lugar en el miocardio remoto (definido como una región en la que no hubiera realce y el movimiento de la pared fuera normal), que se utilizó para generar la media y la DE para los umbrales de 2DE, 3DE y 5DE; y en segundo lugar, en una región de miocardio con hiperintensidad, que se utilizó para definir la señal máxima para el umbral de amplitud completa con el método de semimáximo (ACSM). La diferencia entre la masa de fibrosis total utilizando 2DE y los métodos de 3DE, 5DE (16) y ACSM (17) se tomó como FZG y se designó como FZG<sub>3DE</sub>, FZG<sub>5DE</sub> y FZG<sub>ACSM</sub>, respectivamente. Todas las mediciones de la fibrosis total y la FZG se expresaron en gramos multiplicando el área realzada por el grosor del corte. Los valores de volumen se convirtieron en masa con el empleo de la densidad del miocardio de 1,055 g/ml. La fibrosis miocárdica con una distribución subendocárdica o transmural que seguía los territorios arteriales coronarios se consideró de etiología isquémica.

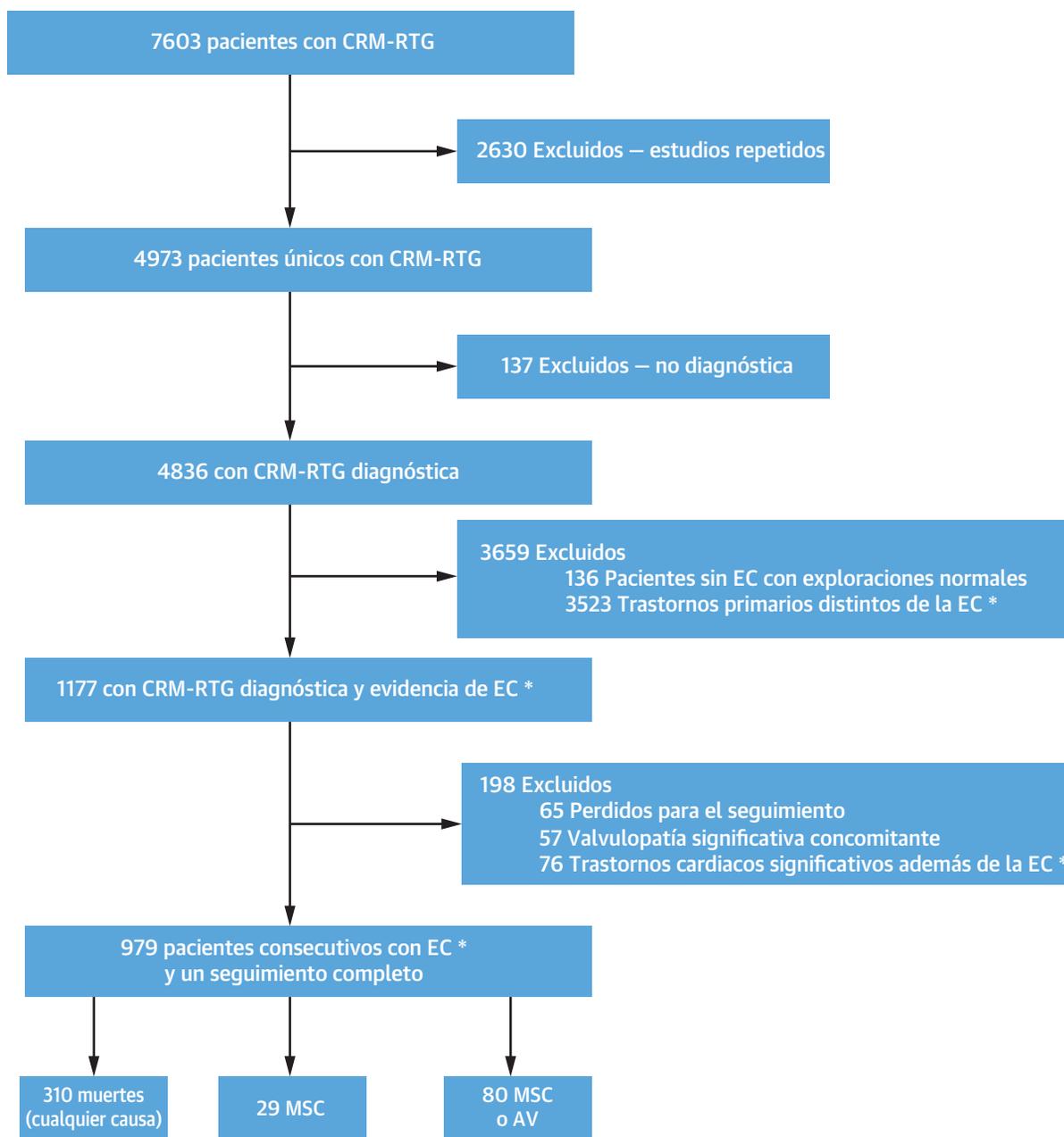
**VARIABLES DE VALORACIÓN.** La variable de valoración principal fue la MSC. La variable de valoración secundaria fue una variable arrítmica combinada formada por la MSC, el paro cardíaco reanimado, la taquicardia ventricular sostenida o la fibrilación ventricular y la descarga apropiada de un DAI. La taquicardia ventricular sostenida se definió como un ritmo ventricular superior a 100 latidos/min de una duración de como mínimo 30 s o que requiriera una interrupción a causa de una inestabilidad hemodinámica o mediante descargas o estimulación antitaquicardia. En los pacientes portadores de dispositivos, se examinaron los electrogramas para determinar las arritmias y decidir si las descargas emitidas habían sido apropiadas o inapropiadas. Para la variable de valoración arrítmica tan solo se tuvieron en cuenta las descargas apropiadas. La variable de valoración complementaria fue una variable de valoración

**FIGURA 1.** Se utilizó la CRM con realce tardío de gadolinio para la obtención de las imágenes de la FM ventricular izquierda



Tal como se muestra en las proyecciones de eje corto y tetrameral (arriba), la fibrosis miocárdica (FM) se aprecia en forma de realce blanco y la fibrosis de la zona gris (FZG) se aprecia en gris. Para la cuantificación, se delimitaron de forma semiautomática áreas de FM en los cortes de las imágenes de eje corto. La diferencia entre la masa de fibrosis total identificada con los métodos de 2DE y 3DE, que se ilustra en los mapas polares del panel central, constituye la FZG<sub>3DE</sub>. También pueden identificarse áreas de FM con el empleo de un mapeo electroanatómico invasivo, como se muestra en el ejemplo de un paciente al que se practicó una ablación de una taquicardia ventricular y en el que se mapearon potenciales tardíos (puntos rojos) en áreas de FZG<sub>3DE</sub> en la reconstrucción tridimensional de la masa de fibrosis del ventrículo izquierdo (VI) (abajo). CRM = cardiorresonancia magnética.

ción combinada formada por la mortalidad total, el trasplante cardíaco y el implante de un dispositivo de asistencia ventricular. Los datos de la evolución clínica

**FIGURA 2. Origen de la cohorte del estudio**

\* Enfermedad coronaria (EC) significativa según lo definido en el apartado de Métodos. CRM-RTG = cardiorresonancia magnética con realce tardío de gadolinio; MSC = muerte súbita cardíaca; AV = arritmia ventricular (fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida).

fueron obtenidos cada 6 meses de los registros médicos por investigadores que no conocían los datos clínicos ni los datos de las exploraciones de imagen. Los eventos clínicos fueron validados (“adjudicados”) con un diseño ciego cada 6 meses hasta mayo de 2020 por investigadores a los que se aplicó un enmascaramiento (A.Z y O.O.). Se realizó una verificación cruzada de la supervivencia con el

Portal SPINE, un sistema de rastreo de salud de ámbito nacional que proporciona datos relativos al estado vital a todos los hospitales del Reino Unido.

La MSC se definió como una muerte natural inesperada, debida a causas cardíacas, precedida por una pérdida brusca del conocimiento en un plazo de 1 h respecto al inicio de los síntomas agudos. Las causas de la muerte se

asignaron en función de lo indicado en los registros hospitalarios y la correspondencia con los médicos de atención primaria. Las muertes se clasificaron como de causa desconocida si no se encontraban datos definitivos en los registros hospitalarios o de atención primaria.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Las variables continuas se expresan en forma de media  $\pm$  DE. La normalidad de las distribuciones se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) para evaluar la supervivencia acumulada. Se emplearon modelos de riesgos proporcionales de Cox para evaluar los riesgos relativos. En los análisis en los que el comparador presentaba cero eventos y la probabilidad parcial convergía a un valor finito, aplicamos la corrección de probabilidad parcial penalizada de Firth a los modelos de regresión de Cox (18). Se usaron modelos de riesgo de subdistribución proporcionales de Fine y Gray (19) y la función de incidencia acumulada para los análisis de riesgos competidores. La muerte distinta de la MSC se utilizó como riesgo competidor en el caso de la MSC, mientras que la muerte distinta de la MSC y sin AV se utilizó como riesgo competidor en los análisis de la variable de valoración arrítmica. En las variables de valoración combinadas, se utilizó el primer evento para la censura para el análisis.

En los análisis exploratorios, todos los pacientes en los que se produjo un evento de la variable de valoración principal de MSC o la variable de valoración secundaria arrítmica presentaron FM en la evaluación visual ( $FM_{EV}$ ). En consecuencia, adoptamos un método de 2 pasos para evaluar si las mediciones de la fibrosis total y de la FZG eran superiores a la FEVI en la estratificación del riesgo; en primer lugar la  $FM_{EV}$  en el conjunto de toda la cohorte; y en segundo lugar, las medidas cuantitativas de la fibrosis total y de la FZG en los pacientes que presentaban  $FM_{EV}$  (la "subcohorte de  $FM_{EV}$ "). En estos análisis, la masa absoluta de fibrosis total y la FZG fueron predictores mejores que el porcentaje de volumen miocárdico (datos no presentados). En consecuencia, en los análisis estadísticos utilizamos la masa absoluta tanto para la fibrosis total como para la FZG. En todos los modelos, la masa absoluta se introdujo en forma de variable continua y de variable dicotómica, y esta última se definió de forma empírica utilizando los valores de corte óptimos asociados al índice de Youden obtenido en los análisis de características operativas del receptor (ROC), con remuestreo (*bootstrap*) (500 réplicas) con objeto de calcular los intervalos de confianza (IC). Las diferencias entre las curvas ROC se evaluaron con el empleo del método de De Long. Como prueba de discriminación adicional se realizaron análisis de reclasificación del riesgo con el empleo de la mejora de reclasificación neta (20). Dado que en los análisis de la  $FM_{EV}$  el comparador presentó cero eventos, los análisis de

**TABLA 1. Características iniciales**

	Todos los pacientes (N = 979)	Subcohorte de $FM_{EV}$ * (n = 832)
Edad, años	65,8 $\pm$ 12,3	66,1 $\pm$ 12,2
Hombres	744 (76,0)	652 (66,6)
Eventos cardíacos previos		
Infarto de miocardio	579 (59,1)	513 (61,7)
Intervención coronaria percutánea	306 (31,2)	256 (30,8)
Bypass arterial coronario	177 (18,1)	142 (17,1)
Comorbilidades		
Diabetes mellitus	191 (19,5)	168 (20,2)
Hipertensión	270 (27,6)	233 (28,0)
Coronariografía		
Arterias coronarias obstruidas	687 (70,2)	578 (69,5)
Arterias coronarias no obstruidas	96 (9,81)	78 (9,38)
No realizada	196 (20,0)	176 (21,2)
Variables volumétricas de CRM VI		
Absolutas		
VTDVI, ml	176,3 $\pm$ 71,8	182,4 $\pm$ 72,2
VTSVI, ml	102,6 $\pm$ 71,8	109,1 $\pm$ 68,8
Masa VI, g	142,8 $\pm$ 46,6	145,2 $\pm$ 47,1
FEVI, %	46,2 $\pm$ 17,9	43,9 $\pm$ 17,1
FEVI < 35%	278 (28,4)	260 (31,3)
Indexadas		
iVTDVI, ml/m <sup>2</sup>	91,3 $\pm$ 37,2	94,1 $\pm$ 37,3
iVTSVI, ml/m <sup>2</sup>	53,3 $\pm$ 36,0	56,6 $\pm$ 35,9
Masa VI, g/m <sup>2</sup>	75,2 $\pm$ 22,0	76,5 $\pm$ 22,3
Variables de fibrosis en CRM VI		
Fibrosis total, g		
Fibrosis total <sub>ACSM</sub>	15,5 $\pm$ 15,1	18,3 $\pm$ 14,7
Fibrosis total <sub>2DE</sub>	19,5 $\pm$ 20,6	22,9 $\pm$ 20,5
Fibrosis total <sub>3DE</sub>	15,9 $\pm$ 18,3	18,7 $\pm$ 18,5
Fibrosis total <sub>5DE</sub>	9,74 $\pm$ 13,9	11,5 $\pm$ 14,4
Masa de FZG, g		
FZG <sub>ACSM</sub>	5,10 $\pm$ 6,56	6,10 $\pm$ 6,72
FZG <sub>3DE</sub>	3,59 $\pm$ 3,07	4,23 $\pm$ 2,90
FZG <sub>5DE</sub>	9,74 $\pm$ 8,78	11,5 $\pm$ 8,42
Patrón de fibrosis miocárdica		
Presente	832 (85,0)	832 (100)
Transmural	567 (69,6)	567 (68,1)
Subendocárdica	253 (25,8)	253 (30,4)
Mixta	10 (1,02)	10 (1,20)
Focal	2 (0,20)	2 (0,24)

Los valores corresponden a media  $\pm$  DE o a n (%). \*Corresponde a los pacientes con presencia de fibrosis miocárdica (FM) en la evaluación visual. Los subíndices de la FZG y de la fibrosis total indican el método utilizado, es decir, 2DE, 3DE y ACSM.

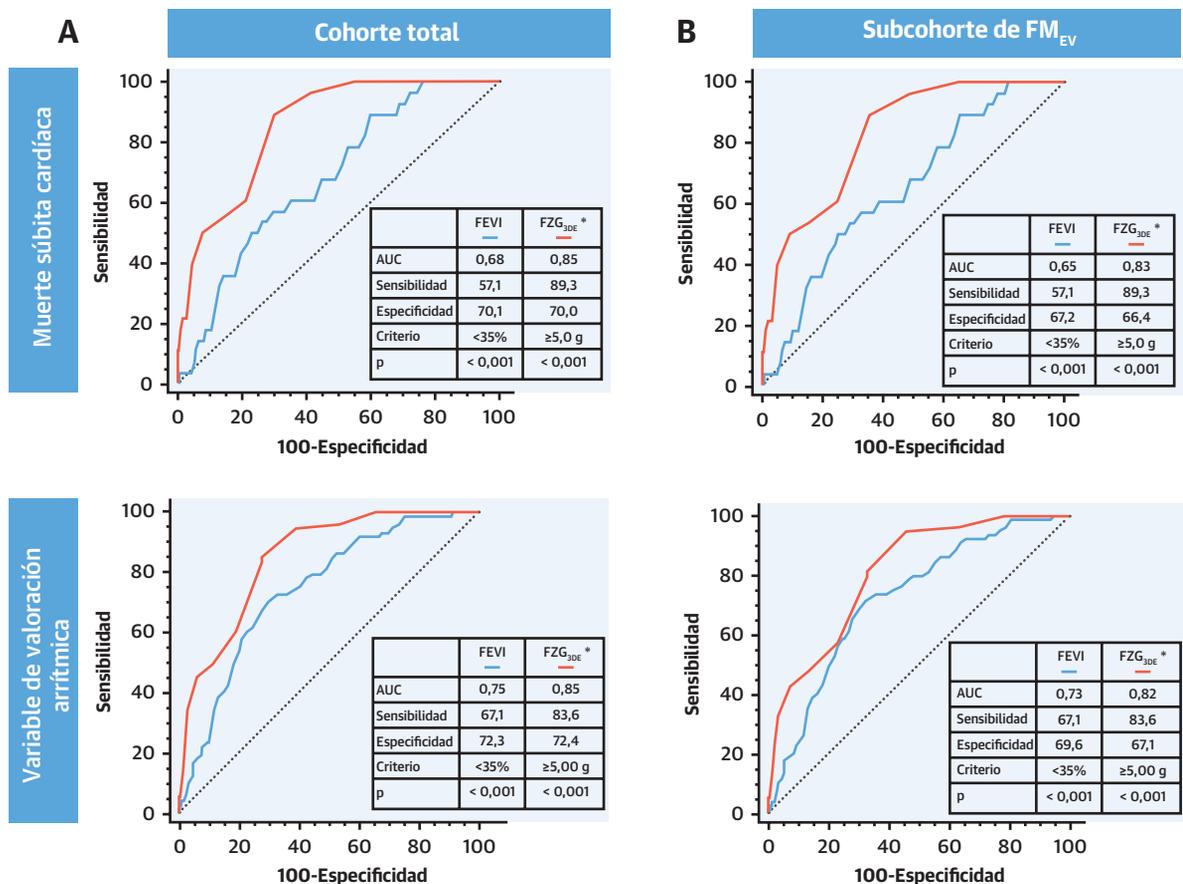
CRM = cardiorresonancia magnética; ACSM = anchura completa, método semimáximo; FZG = fibrosis de zona gris; VI = ventricular izquierdo; VTDVI = volumen telediastólico ventricular izquierdo; iVTDVI = volumen telediastólico ventricular izquierdo indexado respecto al área de superficie corporal; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; VTSVI = volumen telesistólico ventricular izquierdo; iVTSVI = volumen telesistólico ventricular izquierdo indexado respecto al área de superficie corporal.

reclasificación se aplicaron tan solo a la subcohorte de  $FM_{EV}$ . Aunque el interés principal fue determinar si las mediciones de la FM aisladas mostraban una asociación con los eventos clínicos más intensa que la de la FEVI, también realizamos análisis multivariantes para determinar el grado en el que otras variables podían afectar a las asociaciones observadas. Las variables que alcanzaron un

**TABLA 2. Eventos**

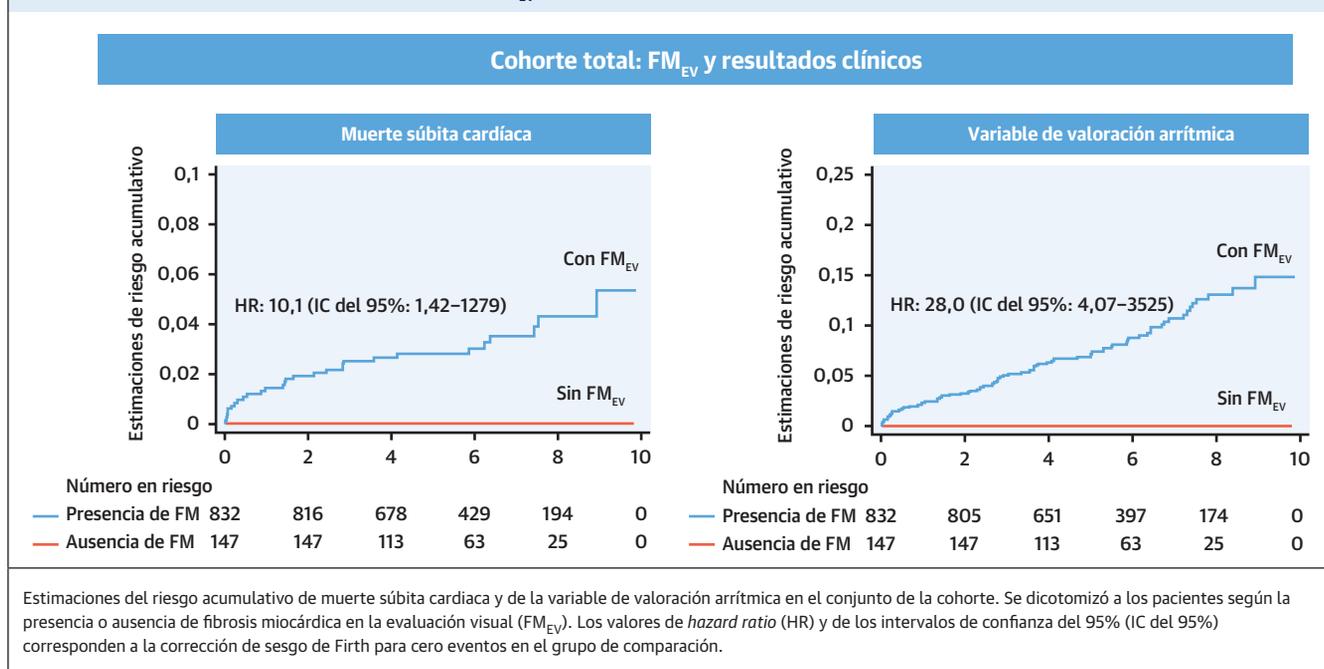
	Todos los pacientes (N = 979)	Subcohorte de FM <sub>EV</sub> * (n = 832)	Ausencia de FM* (n = 147)
<b>Criterio de valoración principal</b>			
Muerte súbita cardíaca	29 (2,96)	29 (3,49)	0 (0,0)
<b>Criterio de valoración secundario</b>			
Muerte súbita cardíaca, parada cardíaca reanimada, TV o FV†	80 (8,17)	80 (9,62)	0 (0,0)
TV o FV	51 (5,21)	51 (6,13)	0 (0,0)
<b>Variable de valoración complementaria</b>			
Mortalidad total, trasplante cardíaco o implante de DAVI†	316 (32,3)	284 (34,1)	32 (21,8)
Mortalidad total	310 (31,7)	278 (33,4)	32 (21,8)
Trasplante cardíaco	2 (0,20)	2 (0,24)	0 (0,0)
Implante de DAVI	4 (0,40)	4 (0,48)	0 (0,0)

Los valores se expresan en forma de n (%). \* Se agrupó a los pacientes en función de fibrosis miocárdica (FM) según estuviera presente (subcohorte de FM<sub>EV</sub>) o no en la evaluación visual. † Pacientes en los que se produjo un evento de la variable de valoración combinada, el que sucediera antes.  
DAVI = dispositivo de asistencia ventricular izquierda; FV = fibrilación ventricular; TV = taquicardia ventricular.

**FIGURA 3. Curvas de características operativas del receptor**

Los resultados se expresan en forma de área bajo la curva (AUC) para (A) la cohorte total y (B) la subcohorte de pacientes con fibrosis miocárdica en la evaluación visual (FM<sub>EV</sub>). Los valores de sensibilidad y especificidad corresponden a un valor de corte de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) del 35% y a un valor de corte de 5,0 g para la masa de fibrosis de la zona gris con el empleo del método de 3DE (FZG<sub>3DE</sub>). Este último valor se obtuvo con el empleo del índice de Youden en los análisis de la muerte súbita cardíaca \*p < 0,001 para todas las comparaciones de las AUC con la prueba de De Long.

**FIGURA 4.** Eventos observados en la cohorte total según la FM<sub>EV</sub>



valor de  $p < 0,10$  en los análisis univariantes para una determinada variable de valoración se incluyeron en los modelos multivariantes. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el empleo del programa informático Stata15 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos) (paquete “incrisk” para los índices de reclasificación y paquete “stcrreg” para los modelos de Fine y Gray, respectivamente). Se utilizó el paquete “coxphf” del programa R (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) (en la versión de R 3.6.5) para la corrección de probabilidad parcial penalizada de Firth.

## RESULTADOS

La población de análisis, formada por 979 pacientes, se seleccionó de un total de 7603 pacientes examinados entre julio de 2010 y agosto de 2017 (figura 2). En todos los pacientes se dispuso de un seguimiento completo hasta mayo de 2020. Esto supuso un periodo máximo de seguimiento de 9,8 años. Se solicitaron exploraciones de CRM para la evaluación de la viabilidad antes de la revascularización (439 [44,8%]), la etiología (349 [35,6%]), la viabilidad antes del tratamiento con implante de un dispositivo (117 [12,0%]), la función ventricular (66 [6,74%]) o para descartar un trombo ventricular izquierdo (8 [0,82%]). La FEVI fue del  $46,2 \pm 17,9\%$  y 278 (28,4%) pacientes tenían una FEVI  $< 35\%$  (tabla 1). La subcohorte con FM<sub>EV</sub> la formaron 832 (84,9%) pacientes. En la mayoría de ellos (567 [68,1%]), la FM seguía una distribución transmural en la evaluación visual.

**COHORTE TOTAL.** A lo largo de una mediana de seguimiento de 5,82 años (rango intercuartílico: 4,1 a 7,3 años) fallecieron 310 (31,7%) pacientes, 221 (22,6%) por causas conocidas y 89 (9,09%) por causas desconocidas. Se realizó un trasplante cardíaco en 2 pacientes y se implantó un dispositivo de asistencia ventricular izquierda en 4 (0,40%). Un total de 29 (2,96%) pacientes sufrieron una MSC y 80 (8,17%) presentaron un evento de la variable de valoración arrítmica. Los demás eventos se muestran en la tabla 2.

En los análisis ROC, el área bajo la curva (AUC) para la FZG<sub>3DE</sub> fue superior a la FEVI, por lo que respecta a la MSC (AUC: 0,85 y 0,68, respectivamente;  $p < 0,001$  en ambos casos) y a la variable de valoración arrítmica (AUC: 0,85 y 0,75, respectivamente;  $p < 0,001$  en ambos casos) ( $p = 0,001$  para la diferencia) (figura 3). En los análisis ROC de la variable de valoración principal, una FEVI  $< 50\%$  se asoció a un índice de Youden superior (0,29; sensibilidad: 89,3% [IC del 95%: 71,8 a 97,7]; especificidad: 40,0% [IC del 95%: 36,8 a 43,2]) al de la FEVI  $< 35\%$  (0,27; sensibilidad: 57,1% [IC del 95%: 37,2 a 75,5]; especificidad: 70,1% [IC del 95%: 67,1 a 73,1]).

No hubo ningún paciente sin FM<sub>EV</sub> en el que se diera la variable de valoración principal de MSC o la variable de valoración arrítmica (tabla 2). En los análisis univariantes de Cox con corrección del sesgo para cero eventos en el grupo sin FM<sub>EV</sub>, la FM<sub>EV</sub> mostró una asociación intensa con la MSC (*hazard ratio* [HR]: 10,1; IC del 95%: 1,42 a 1279;  $p = 0,013$ ) y con la variable de valoración arrítmica (HR: 28,0; IC del 95%: 4,07 a 3525;  $p < 0,001$ ) (figura 4).

**TABLA 3. Análisis de riesgos competidores**

	Cohorte total (n = 979)			Subcohorte de FM <sub>EV</sub> (n = 832)		
	sHR	IC del 95%	Valor de p	sHR	IC del 95%	Valor de p
<b>Muerte súbita cardíaca</b>						
Fibrosis total, por g						
Fibrosis total <sub>ACSM</sub>	1,04	1,03-1,05	< 0,001	1,03	1,02-1,04	< 0,001
Fibrosis total <sub>2DE</sub>	1,03	1,02-1,03	< 0,001	1,02	1,01-1,03	< 0,001
Fibrosis total <sub>3DE</sub>	1,02	1,02-1,03	< 0,001	1,02	1,01-1,03	< 0,001
Fibrosis total <sub>5DE</sub>	1,02	1,01-1,03	< 0,001	1,02	1,01-1,03	0,001
FZG, por g						
FZG <sub>ACSM</sub>	1,07	1,04-1,10	< 0,001	1,06	1,03-1,09	< 0,001
FZG <sub>3DE</sub>	1,36	1,26-1,47	< 0,001	1,34	1,24-1,46	< 0,001
FZG <sub>5DE</sub>	1,10	1,07-1,13	< 0,001	1,10	1,07-1,13	< 0,001
FEVI, por %	0,96	0,94-0,98	< 0,001	0,97	0,95-0,99	0,002
<b>Variable de valoración arrítmica</b>						
Fibrosis total, por g						
Fibrosis total <sub>ACSM</sub>	1,04	1,03-1,05	< 0,001	1,04	1,03-1,05	< 0,001
Fibrosis total <sub>2DE</sub>	1,03	1,02-1,03	< 0,001	1,03	1,02-1,03	< 0,001
Fibrosis total <sub>3DE</sub>	1,03	1,02-1,03	< 0,001	1,02	1,02-1,03	< 0,001
Fibrosis total <sub>5DE</sub>	1,03	1,02-1,03	< 0,001	1,02	1,02-1,03	< 0,001
FZG, por g						
FZG <sub>ACSM</sub>	1,07	1,05-1,09	< 0,001	1,06	1,04-1,08	< 0,001
FZG <sub>3DE</sub>	1,36	1,30-1,43	< 0,001	1,35	1,28-1,41	< 0,001
FZG <sub>5DE</sub>	1,10	1,09-1,12	< 0,001	1,10	1,08-1,12	< 0,001
FEVI, por %	0,95	0,94-0,96	< 0,001	0,96	0,94-0,97	< 0,001

Los resultados de los análisis de riesgos competidores para la cohorte total y para la subcohorte de pacientes con fibrosis miocárdica en la evaluación visual (FM<sub>EV</sub>) se expresan en forma de *hazard ratio* de subdistribución (sHR) e intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Los subíndices de la FZG y de la fibrosis total indican el método utilizado, es decir, 2DE, 3DE y ACSM.  
Abreviaturas como en la **tabla 1**.

Los resultados de los análisis de riesgos en competencia para las mediciones de la FM y para la FEVI se presentan en la **tabla 3**. Los análisis de regresión univariantes para las demás variables se muestran en el **Suplemento tabla 1**.

Cuando se consideró la muerte distinta de la MSC como un riesgo competidor, la FZG<sub>3DE</sub> > 5,0 g mostró una asociación intensa con la MSC (*hazard ratio* de subdistribución [sHR]: 13,7; IC del 95%: 4,75 a 39,3) (**figura 5**). Cuando se consideró la muerte distinta de la MSC y sin AV como un riesgo competidor, la FZG<sub>3DE</sub> > 5,0 g mostró una asociación intensa con la variable de valoración arrítmica (sHR: 9,36; IC del 95%: 5,42 a 16,1). En cambio, la FEVI < 35% tuvo una asociación más débil con la MSC (sHR: 2,99; IC del 95%: 1,42 a 6,31) y con la variable de valoración arrítmica (sHR: 4,71; IC del 95%: 2,97 a 7,47).

Como se muestra en el **Suplemento tabla 2**, la FEVI mostró una intensa asociación con la variable de valoración de mortalidad tanto en los análisis univariantes como en los multivariantes (HR ajustada: 0,97; IC del 95%: 0,97 a 0,98; p < 0,001). Algunas de las mediciones de la fibrosis total y la FZG mostraron una asociación con la variable de valoración de mortalidad en los análisis univariantes del grupo total, pero no en los análisis multivariantes.

**PACIENTES CON FIBROSIS MIOCÁRDICA.** Un total de 832 pacientes presentaron una FM<sub>EV</sub>. Al considerar las muertes distintas de la MSC un riesgo competidor en esta subcohorte de FM<sub>EV</sub>, la masa de FZG<sub>3DE</sub> mostró una asociación tanto con la MSC (sHR: 1,34; IC del 95%: 1,24 a 1,46; p < 0,001) como con la variable de valoración arrítmica (sHR: 1,35; IC del 95%: 1,28 a 1,41; p < 0,001) más intensa que la de las mediciones de la fibrosis total, otras mediciones de la FZG o la FEVI (**tabla 3**).

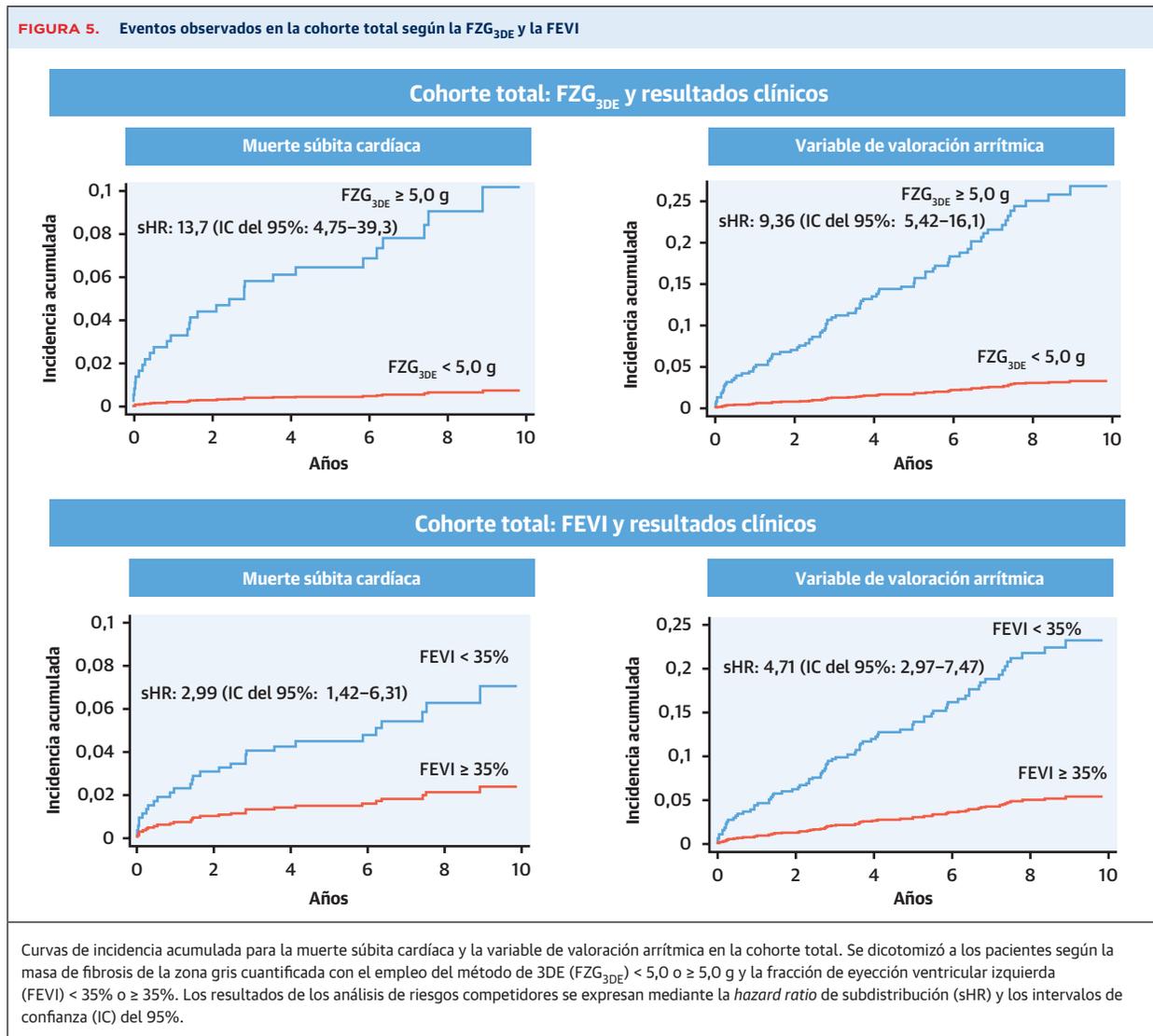
En los análisis ROC, el área bajo la curva para la FZG<sub>3DE</sub> fue mayor que para la FEVI, por lo que respecta a la MSC (AUC: 0,83 y 0,65, respectivamente; p < 0,001 en ambos casos) y por lo que respecta a la variable de valoración arrítmica (AUC: 0,82 y 0,73, respectivamente; p < 0,001 en ambos casos) (p < 0,001 para la diferencia) (**figura 3**).

Cuando se tomó la muerte distinta de la MSC como riesgo competidor, una FZG<sub>3DE</sub> > 5,0 g mostró una asociación intensa con la MSC (sHR: 10,8; IC del 95%: 3,74 a 30,9; p < 0,001) (**figura 6**). Cuando se consideró la muerte distinta de la MSC y sin AV como un riesgo competidor, la FZG<sub>3DE</sub> > 5,0 g mostró una asociación intensa con la variable de valoración arrítmica (sHR: 7,40; IC del 95%: 4,29 a 12,8; p < 0,001). En cambio, la FEVI < 35% tuvo una asociación más débil con la MSC (sHR: 2,62; IC del 95%: 1,24 a 5,52; p = 0,011) y con la variable de valoración arrítmica (sHR: 4,14; IC del 95%: 2,61 a 6,57; p < 0,001).

La mejora de reclasificación neta con la adición de la FZG<sub>3DE</sub> > 5,00 g a la FEVI < 35% en los pacientes con FM<sub>EV</sub> fue de 0,25 (IC del 95%: 0,01 a 0,71) para la MSC, con lo que hubo un 36,8% (IC del 95%: 13,8 a 52,5) de reclasificación del total de casos (**Suplemento tabla 3A**). De forma análoga, la mejora de reclasificación neta con la adición del valor > 5,00 g a la FEVI < 35% para la variable de valoración arrítmica fue de 0,29 (IC del 95%: -0,05 a 0,70), con lo que hubo un 52,5% (IC del 95%: 21,3% a 83,7%) de reclasificación del total de casos (**Suplemento tabla 3B**).

En los análisis multivariantes de la subcohorte con FM<sub>EV</sub>, se introdujeron por orden como variables independientes la edad, el sexo, la FEVI y los antecedentes de infarto de miocardio, intervención coronaria percutánea o cirugía de bypass arterial coronario. Una FZG<sub>3DE</sub> > 5,00 g se asoció a un riesgo superior de MSC (sHR: 11,2; IC del 95%: 3,93 a 31,7; p < 0,001), tras un ajuste respecto a la edad (sHR: 1,04; IC del 95%: 1,00 a 1,08, p = 0,027). Otras variables no alcanzaron significación estadística. Una FZG<sub>3DE</sub> > 5,0 g se asoció a un riesgo superior de la variable de valoración arrítmica (sHR: 5,57; IC del 95%: 3,05 a 10,2; p < 0,001), tras un ajuste respecto a la FEVI (sHR: 2,54; IC del 95%: 1,52 a 4,23; p < 0,001). Otras variables no alcanzaron significación estadística.

**FIGURA 5.** Eventos observados en la cohorte total según la  $FZG_{3DE}$  y la FEVI



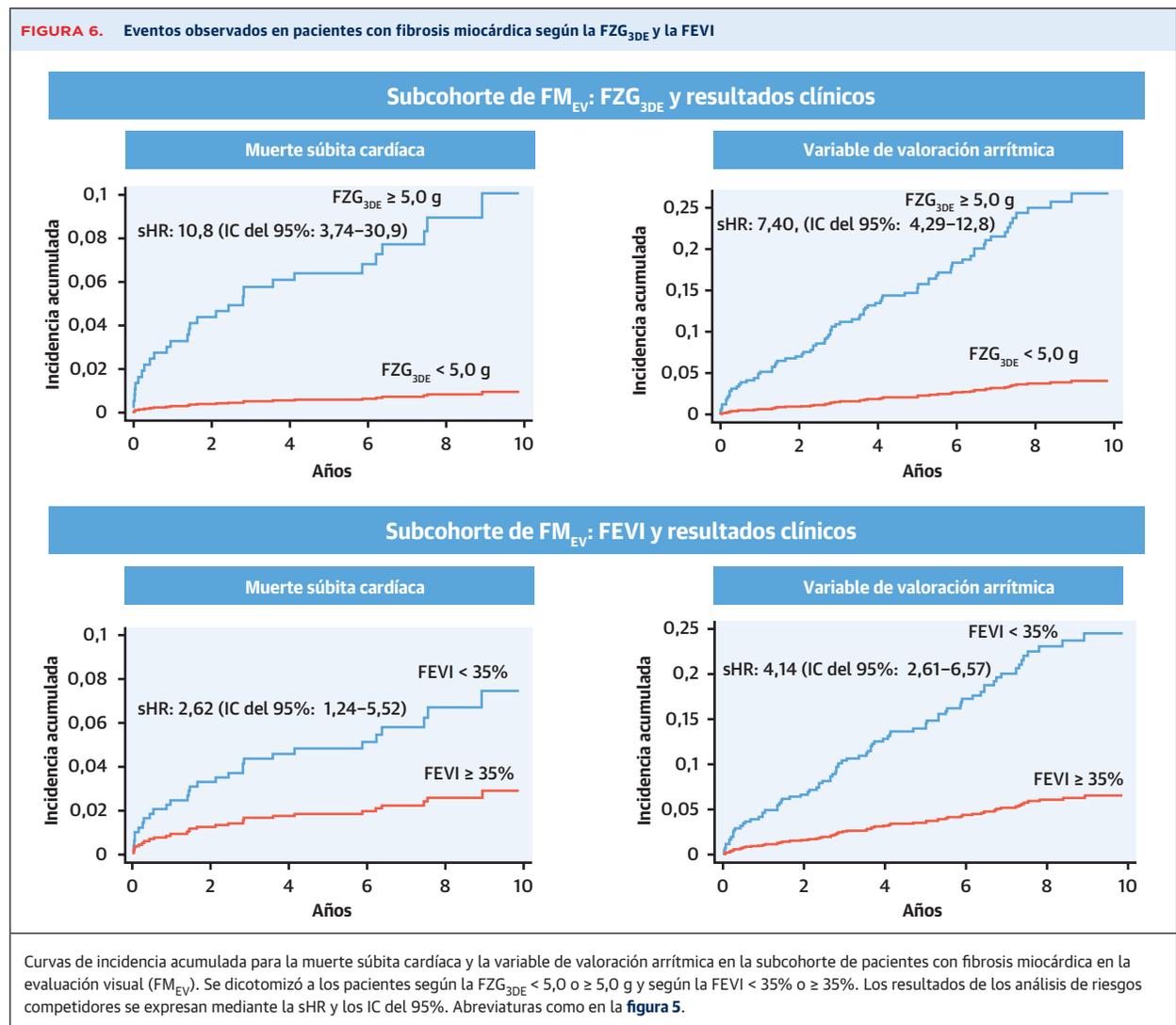
Al igual que en el conjunto de la cohorte, la FEVI no se asoció a la variable de valoración de mortalidad en los análisis univariantes ni en los multivariantes (HR ajustada: 0,98; IC del 95%: 0,97 a 0,98;  $p < 0,001$ ) (Suplemento **tabla 2**). Tan solo la  $FZG_{3DE}$  y la  $FZG_{5DE}$  se asociaron a la variable de valoración de mortalidad en los análisis univariantes, pero no así en los análisis multivariantes.

## DISCUSIÓN

Este es el estudio con variables de valoración clínicas más grande que se ha realizado para explorar la utilidad de la FZG en relación con la MSC y las AV en pacientes con EC (14). El objetivo fue determinar si las mediciones de la fibrosis total o de la FZG son mejores que la FEVI para la estratificación del riesgo arrítmico. Un aspecto único de este estudio fue la inclusión de pacientes con una amplia variedad de valores de

FEVI. Se han obtenido varios resultados de interés. En primer lugar, la  $FM_{EV}$  mostró una asociación intensa con la MSC o las AV, de tal manera que todos los pacientes que sufrieron eventos tenían una  $FM_{EV}$ . En segundo lugar, en los pacientes con  $FM_{EV}$ , la masa de  $FZG_{3DE}$  mostró una asociación más intensa que la de la FEVI tanto con la MSC como con la variable de valoración arrítmica. Por último, el valor de corte óptimo de la FEVI para diferenciar el riesgo de MSC fue < 50%, en vez del umbral convencional de < 35%.

**FIBROSIS TOTAL.** Numerosos estudios han puesto de relieve la existencia de una relación entre la fibrosis total y las AV en los pacientes con EC (21,22) o con una miocardiopatía no isquémica (22,23). Sin embargo, en la mayoría de ellos, tan solo se tuvo en cuenta la presencia de  $FM_{EV}$ , sin cuantificarla. Nosotros observamos que, en los pacientes con EC, la  $FM_{EV}$  tenía una asociación intensa con la MSC y con la variable de valoración arrítmica, de tal manera

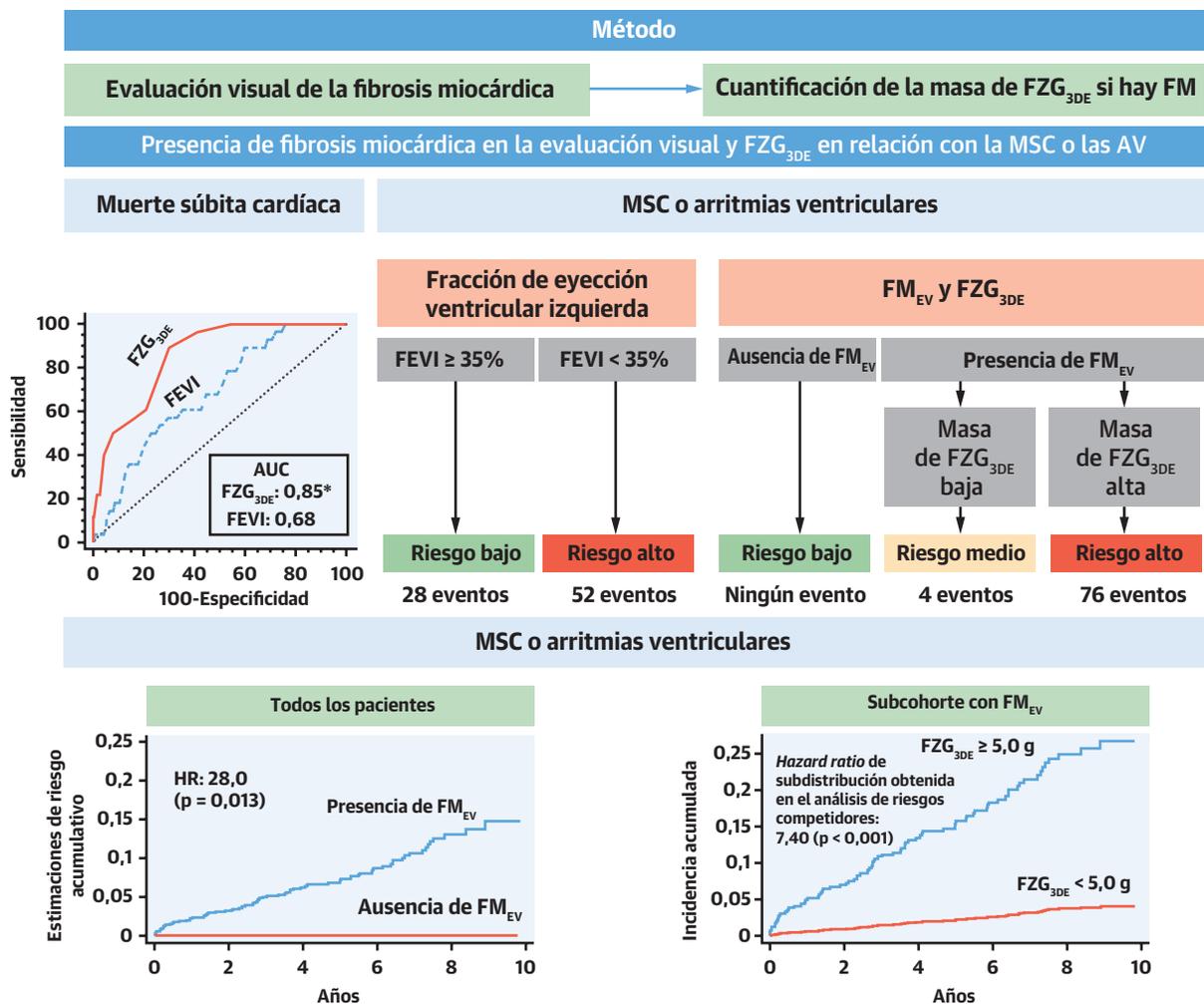
**FIGURA 6.** Eventos observados en pacientes con fibrosis miocárdica según la FZG<sub>3DE</sub> y la FEVI

que todos los pacientes que presentaron eventos mostraban una FM<sub>EV</sub>. La masa de fibrosis total mostró una asociación tanto con la MSC como con la variable de valoración arrítmica, pero no en el mismo grado que la de la FZG<sub>3DE</sub>.

**FIBROSIS MIOCÁRDICA DE LA ZONA GRIS.** Podemos preguntarnos si la masa de la FZG añade algo al valor predictivo de la CRM, más allá del que aporta la FM<sub>EV</sub>. A este respecto, los estudios electrofisiológicos iniciales sugirieron que la FZG constituye un sustrato para las AV (24). Posteriormente, varios estudios pequeños, en los que se incluyó principalmente a pacientes con EC a los que se trató con el implante de un DAI (25-29), han respaldado la existencia de una relación entre la FZG y las AV. Roes *et al.*, (25) en un estudio de 91 pacientes con un infarto de miocardio previo que fueron remitidos a un tratamiento con DAI, observaron que la FZG era el predictor más potente de la activación del DAI a lo largo de una mediana de seguimiento de 8,5 meses. de Haan *et al.* (26), en 55 pacien-

tes remitidos para un DAI con fines de prevención primaria que fueron objeto de un seguimiento durante más de 2 años (mediana), obtuvieron un AUC para la FZG de 0,81 en la predicción de las AV. Demirel *et al.* (27), en 99 pacientes con EC a los que se implantó un DAI, observaron que el cociente de la FZG respecto a la FM predecía la TV sostenida y/o la descarga apropiada del DAI. En 125 pacientes a los que se aplicó una terapia de resincronización cardíaca, Acosta *et al.* (28) observaron que la masa de la FZG era un predictor potente de las descargas apropiadas del DAI o la MSC. Aunque estos estudios respaldan la existencia de una relación entre la FZG y las AV, se limitaron tan solo a pacientes remitidos para el implante de un DAI. Se plantea la duda de si esto es aplicable también a una población más amplia de pacientes con EC, y específicamente a los pacientes que quedan fuera de las indicaciones clínicas para el tratamiento con un DAI, con valores de FEVI > 35%. En el presente estudio de pacientes con EC

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Cardiorresonancia magnética para predecir la muerte súbita cardíaca y los eventos arrítmicos



Zegard, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(1):29-41.

El estudio utilizó una evaluación visual de la fibrosis miocárdica (FM) y una ulterior cuantificación de la fibrosis de la zona gris con el empleo del método de 3DE (FZG<sub>3DE</sub>) en pacientes con FM<sub>EV</sub> (arriba). En el conjunto del grupo de estudio, el área bajo las curvas de características operativas del receptor para la FZG<sub>3DE</sub> (0,85) fue superior a la obtenida para la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (0,68) (izquierda centro). La presencia de fibrosis miocárdica en la evaluación visual (FM<sub>EV</sub>) y una masa de FZG<sub>3DE</sub> elevada (≥ 5 g) dio mejores resultados que la FEVI < 35% para diferenciar a los pacientes con riesgo de sufrir un evento de la variable de valoración arrítmica formada por la muerte súbita cardíaca (MSC) o las arritmias ventriculares (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) (derecha centro). Tal como se muestra en el panel inferior izquierdo, todos los pacientes que fallecieron por MSC o presentaron AV tenían una FM<sub>EV</sub>. Una masa de FZG<sub>3DE</sub> elevada (≥ 5 g) en los pacientes con FM<sub>EV</sub> mostró una asociación intensa con la variable de valoración arrítmica. \*p < 0,001. HR = hazard ratio.

una amplia variedad de valores de FEVI, nosotros observamos que la masa de FZG<sub>3DE</sub> mostraba una asociación intensa con la MSC y con la variable de valoración arrítmica. Considerados en conjunto, estos resultados sugieren que, en los pacientes con EC, la mejor forma de realizar la estratificación del riesgo arrítmico es identificar la presencia de FM<sub>EV</sub> y a continuación cuantificar la masa de FZG<sub>3DE</sub>, en vez de basarse en la FEVI.

**FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA.** Nuestros resultados se han obtenido en el contexto en el

que se prescriben los DAI para prevención primaria cuando hay una FEVI < 35% o < 30%, en consonancia con los criterios de inclusión utilizados en los ensayos del DAI en prevención primaria (7,30). Aunque estos ensayos confirmaron un papel de la FEVI en la selección de los pacientes, no validaron el empleo de la FEVI como predictor del riesgo en poblaciones amplias de pacientes con EC. Además, no aportaron información sobre el riesgo de MSC en los pacientes con una FEVI > 35%. Esto se puso de manifiesto en el estudio REFINE (Risk Estimation Following Infar-

tion, *Noninvasive Evaluation*), en el que la curva ROC para la FEVI como predictor de la MSC fue de tan solo 0,62 (31). En el estudio ISAR-Risk (*Improved Stratification of autonomic Regulation*), en el que participaron 2343 pacientes que habían sobrevivido a un infarto de miocardio, se observó que una FEVI ecocardiográfica  $\leq 30\%$  era un predictor de la MSC a los 5 años, pero con una baja sensibilidad (22,1%) y un bajo valor predictivo positivo (12,0%) (32). Por otra parte, la mayor parte de los individuos que sufren una MSC tienen una FEVI  $> 35\%$  tanto después de un infarto de miocardio (9) como en la población general (10,11). Nosotros observamos que el 49% de las MSC se produjeron en pacientes con una FEVI  $\geq 35\%$ . A diferencia de lo que ocurría con las mediciones de la FZG, la FEVI  $< 35\%$  mostró una asociación débil con la MSC (AUC 0,68) y con la variable de valoración arrítmica (AUC 0,75), y el valor de corte óptimo de la FEVI para la predicción de la MSC fue el de  $< 50\%$  en vez del umbral convencional de  $< 35\%$ .

Es importante señalar que la FEVI mostró una asociación con la variable de valoración de mortalidad más intensa que la observada para la masa de fibrosis total o de FZG<sub>3DE</sub>. Tal vez esto no deba sorprendernos, dado que no solo refleja la fibrosis miocárdica, sino también otros factores que pueden influir en la supervivencia, como la contractilidad miocárdica, el metabolismo cardíaco y los trastornos de la conducción cardíaca.

**APLICACIÓN CLÍNICA.** Todos los parámetros medidos en la CRM que se describen aquí son cuantificables con el empleo de programas informáticos comerciales. Nuestros resultados respaldan un abordaje heurístico en el que se evalúe primero la presencia de FM<sub>EV</sub> y luego se cuantifique la masa de FZG<sub>3DE</sub> (**ilustración central**). Por lo que respecta a los métodos empleados para cuantificar la FZG, algunos autores han utilizado la FZG<sub>3DE</sub> y la FZG<sub>5DE</sub> (16), mientras que otros (17,29) han empleado el método más reproducible (33) de la FZG<sub>ACSM</sub>. Nosotros observamos que la FZG<sub>3DE</sub> mostraba una asociación con los resultados clínicos más intensa que la de otras medidas de la FZG. Globalmente, nuestros resultados respaldan un uso preferente de la FM<sub>EV</sub> y la masa de la FZG<sub>3DE</sub> en vez de la FEVI para la estratificación del riesgo de arritmias.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** La principal limitación del presente estudio es su carácter retrospectivo. Sin embargo, con un diseño de estudio prospectivo los resultados de la CRM podrían haber influido en el tratamiento clínico, por ejemplo en cuanto a la prescripción de un DAI. Es importante señalar que este estudio se basó en pacientes remitidos a un centro de CRM de nivel terciario, por lo que es posible que los resultados no sean generalizables a la atención primaria o a la población general, en especial teniendo en cuenta que un diseño retrospectivo comporta un sesgo de selección. Dado que tan solo

en una minoría de los pacientes se habían implantado DAI y que no se incluyó un grupo control, no podemos valorar el posible “beneficio del DAI”. Antes de su aplicación en la práctica clínica, será necesaria una validación externa en un estudio prospectivo, con el empleo de un conjunto de pacientes independiente. También sería necesario un estudio de este tipo para validar los diferentes métodos empleados para el cálculo de la FZG. El número de muertes por causas desconocidas ( $n = 89$ ) podría haber influido de manera importante en los resultados del estudio en comparación con el número muy inferior de pacientes ( $n = 29$ ) que fallecieron por MSC, a pesar de que llevamos a cabo análisis de riesgos competidores. Otra limitación es que no comparamos las variables de la CRM con la amplia gama de variables que se han propuesto anteriormente para la estratificación del riesgo arrítmico (12). Ello incluye la FEVI ecocardiográfica que es más variable. La exclusión de los pacientes con un seguimiento incompleto podría haber influido en los resultados, aunque estos pacientes fueron relativamente poco numerosos ( $n = 65$ ).

## CONCLUSIONES

En el presente estudio de pacientes con EC y una amplia variedad de valores de FEVI, la FM<sub>EV</sub> mostró una asociación intensa con la MSC o las AV. Más allá de la presencia de FM<sub>EV</sub>, la masa de la FZG<sub>3DE</sub> mostró una asociación con la MSC y las AV superior a la que tenía la FEVI. Tomando como base este resultado, proponemos que la estratificación del riesgo arrítmico en los pacientes con EC se centre en la presencia de FM<sub>EV</sub> y luego en la cuantificación de la masa de la FZG<sub>3DE</sub>, en vez de en la FEVI. Para determinar si esta vía para la toma de decisiones se traduce o no en un beneficio aportado por el DAI será necesario un ensayo controlado y aleatorizado.

## DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Medtronic proporcionó apoyo para este estudio a través de una subvención de formación no condicionada. Medtronic proporcionó financiación para el salario del Dr. Zegard como especialista de investigación en formación y no tuvo ninguna participación en el estudio. El Dr. Leyva ha sido consultor y ha recibido financiación para investigación de Medtronic Inc., Boston Scientific, Abbott, Microport y Biotronik. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Prof. Francisco Leyva, Aston Medical Research Institute, Aston University Medical School, Aston University, Birmingham B4 7ET, Reino Unido. Correo electrónico: cardiologists@hotmail.com. Twitter: @cardiologists5.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE

**APLICACIÓN DE TÉCNICAS:** En pacientes con cardiopatía isquémica, la FM evaluada visualmente y la FZG cuantificada mediante cardiorresonancia magnética se asocian a los eventos arrítmicos y a la muerte súbita de manera más intensa de lo que lo hace la reducción de la FEVI.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarios nuevos estudios para incorporar la identificación de la FM<sub>EV</sub> y la cuantificación de la FZG a la selección de los pacientes para el uso de los DAI.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005375.
2. Gillum RF. Geographic variation in sudden coronary death. *Am Heart J* 1990;119:380-9.
3. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300:1423-31.
4. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1268-75.
5. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-5.
6. Byrne R, Constant O, Smyth Y, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur Heart J* 2008;29: 1418-23.
7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352: 225-37.
8. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1760]. *J Am Coll Cardiol* 2018;72: e91-220.
9. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005;26: 762-9.
10. Gorgels AP, Gijsbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest—the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003;24:1204-9.
11. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1161-6.
12. Fishman GI, Chugh SS, DiMarco JP, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 2010;122:2335-48.
13. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J* 2014;35:1642-51.
14. Haghbayan H, Loughheed N, Deva DP, Chan KKW, Lima JAC, Yan AT. Peri-Infarct quantification by cardiac magnetic resonance to predict outcomes in ischemic cardiomyopathy: prognostic systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009156.
15. Leyva F, Taylor RJ, Foley PW, et al. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1659-67.
16. Yan A, Shayne A, Brown K, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation* 2006;114:32-9.
17. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2007;115:2006-14.
18. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika* 1993;80:27-38.
19. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression. *Biometrics* 2001;57:114-9.
20. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens ACJW, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol* 2012;176:473-81.
21. Gräni C, Benz DC, Gupta S, Windecker S, Kwong RY. Sudden cardiac death in ischemic heart disease: from imaging arrhythmogenic substrate to guiding therapies. *J Am Coll Cardiol* 2019; 13:2223-38.
22. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial fibrosis assessment by LGE is a powerful predictor of ventricular tachyarrhythmias in ischemic and nonischemic LV dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;9:1046-55.
23. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;5:28-38.
24. Verma A, Marrouche NF, Schweikert RA, et al. Relationship between successful ablation sites and the scar border zone defined by substrate mapping for ventricular tachycardia post-myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16: 465-71.
25. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2: 183-90.
26. de Haan S, Meijers TA, Knaepen P, Beek AM, van Rossum AC, Allaart CP. Scar size and characteristics assessed by CMR predict ventricular arrhythmias in ischaemic cardiomyopathy: comparison of previously validated models. *Heart* 2011;97:1951-6.
27. Demirel F, Adiyaman A, Timmer JR, et al. Myocardial scar characteristics based on cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachyarrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;177: 392-9.
28. Acosta J, Fernandez-Armenta J, Borrás R, et al. Scar characterization to predict life-threatening arrhythmic events and sudden cardiac death in patients with cardiac resynchronization therapy: the GAUDI-CRT study. *J Am Coll Cardiol* 2018;11:561-72.
29. Zeidan-Shwiri T, Yang Y, Lashevsky I, et al. Magnetic resonance estimates of the extent and heterogeneity of scar tissue in ICD patients with ischemic cardiomyopathy predict ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm* 2015;12: 802-8.
30. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.

**31.** Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275-84.

**32.** Bauer A, Barthel P, Schneider R, et al. Improved stratification of autonomic regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J* 2009;30:576-83.

**33.** Flett AS, Hasleton J, Cook C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:150-6.

---

**PALABRAS CLAVE** cardiorresonancia magnética, masa de zona gris, desfibrilador automático implantable, masa peri-infarto, prevención primaria, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular

---

**APÉNDICE** Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.

## COMENTARIO EDITORIAL

# ¿Es oportuno actualizar las guías en base a una estratificación apropiada del riesgo de muerte súbita en pacientes con miocardiopatías?



Ana C Alba

Ana C Alba, MD PHD.

La predicción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca es un desafío. Muchas características de los pacientes pueden influir en el pronóstico, y habitualmente coexisten factores de riesgo y factores “protectores” en un mismo paciente, lo cual hace la estimación del riesgo aún más problemática. Este fenómeno se exagera en el caso de predecir el riesgo de muerte súbita provocado por arritmias ventriculares.

Tradicionalmente, el riesgo de muerte súbita se estima en base a la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y la presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea o fatiga ante el esfuerzo). Las guías recomiendan en pacientes con un riesgo suficientemente alto el use del desfibrilador automático implantable (DAI) para la prevención primaria de muerte súbita.<sup>(1,2)</sup> Esta estimación del riesgo se basa en los criterios de inclusión de ensayos de control aleatorizados que demuestran el beneficio clínico del DAI en reducir la mortalidad en general y el riesgo de muerte súbita. Las recomendaciones actuales refieren que pacientes con cardiopatía isquémica con una FEVI de <35% y pacientes con cardiopatía no isquémica con un FEVI <30% sean tratados con DAI.

Los pacientes incluidos en el grupo control (no tratados con DAI) de los ensayos aleatorizados que sustentan las recomendaciones actuales mostraron una mortalidad en pacientes con miocardiopatía isquémica del 9%-20% al año<sup>(3-6)</sup> y del 40-50% a los 5 años;<sup>(3-5)</sup> y en pacientes con miocardiopatía no isquémica del 4%-8% al año y 20%-30% a los 5 años.<sup>(3,7-9)</sup>

Desafortunadamente este criterio simplificado de identificación del riesgo de muerte súbita e indicación del DAI basado en la FEVI y síntomas priva a algunos pacientes de recibir DAI cuando en realidad se beneficiarían, y en otros casos motivan el tratamiento innecesario

de algunos pacientes con DAI que tienen un riesgo de muerte súbita bajo. Muchos investigadores han contribuido con evidencia valiosa sobre otros factores pronósticos o métodos de estimación del riesgo de muerte súbita para superar las limitaciones sugeridas.

El artículo de Zegard et al<sup>(10)</sup> publicado en JACC, específicamente, reporta los resultados de un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 979 pacientes con miocardiopatía isquémica estudiados con resonancia magnética cardíaca (RMC) usando gadolinio para la evaluación del realce tardío, o fibrosis, entre 2010 y 2017 en un solo centro. Los pacientes fueron incluidos independientemente de la FEVI; un 49% con revascularización previa (18% angioplastia coronaria y 31% cirugía de bypass coronario); cerca del 72% de los pacientes tenía una FEVI por encima del 35%, umbral estándar para la implantación profiláctica del DAI. Los investigadores cuantificaron la zona de fibrosis y la zona gris de fibrosis, la cual representa una zona mixta de fibrosis y miocardio viable; el 85% de los pacientes presentaron fibrosis y el 50% demostraron una zona gris de >5 gramos. Durante casi 6 años de seguimiento, el 3% de los pacientes experimentaron muerte súbita y el 8% arritmias ventriculares o muerte súbita. La cantidad de zona gris discriminó pacientes en riesgo mejor que la FEVI. La presencia de zona gris de >5 gramos demostró una sensibilidad del 89% (no diagnosticando un 11% de los pacientes que murieron súbitamente) mientras que la FEVI de <35% demostró una sensibilidad del 57% (no diagnosticando un 43% de los pacientes que murieron súbitamente). Los autores realizaron un análisis ajustado en base a la edad, sexo, FEVI, historia de infarto miocárdico y revascularización, teniendo en cuenta el riesgo competitivo de otras causas de muerte, y solo incluyendo pacientes con fibrosis. Se observó que la presencia de una

zona gris de >5 gramos se asoció con un mayor riesgo de muerte súbita o arritmias ventriculares de aproximadamente 6 (de 3 a 10) veces más alto que pacientes con una zona gris de menor dimensión. La presencia de una zona gris no se relacionó con la mortalidad general en el análisis ajustado.

El estudio de Zegard et al(10) tiene limitaciones. Es un estudio retrospectivo, los cortes y la definición de la zona gris fueron establecidos en base al análisis de la información recolectada en este estudio, por lo que los resultados necesitan una verificación prospectiva e independiente en otras cohortes. Los pacientes incluidos representan una muestra heterogénea, algunos revascularizados y algunos con antecedentes de infarto miocárdico. Mientras que esa heterogeneidad aumenta la generalización de los resultados, crea, a su vez, incertidumbre sobre el riesgo en cada uno de estos subgrupos de pacientes. El estudio ajustado se limitó a pocos factores de confusión debido al bajo número de eventos, originando la oportunidad de sobreestimar la asociación entre la presencia de fibrosis y el riesgo de muerte súbita. La mayoría de los pacientes presentaron fibrosis lo cual hace sospechar la presencia de sesgo de evaluación, en el que solo un cierto grupo de pacientes fue estudiado con una RMC. Este sesgo puede llevar a una sobreestimación de la sensibilidad y precisión pronóstica.(11) Quizás el número bajo de pacientes explique la ausencia de eventos arrítmicos en pacientes sin fibrosis y un intervalo de confianza amplio; no obstante, el límite inferior del intervalo de confianza es alto y de significativa importancia clínica (el riesgo de muerte súbita o arritmias ventriculares fue 3 veces más alto en pacientes con una zona gris de >5 gramos). La presencia de arritmias ventriculares sostenidas se asocia a riesgo de muerte súbita, pero no es equivalente a muerte súbita, ya que cierta proporción de estos episodios habría terminado espontáneamente; por ello, el verdadero riesgo de muerte súbita puede haber sido sobreestimado.

A pesar de estas limitaciones, el estudio de Zegard et al(10) ofrece evidencia importante en la estratificación de riesgo de muerte súbita en pacientes con cardiopatía isquémica con fibrosis miocárdica y específicamente en pacientes con zona gris. Si bien el realce tardío de gadolinio no es específico de una enfermedad determinada, representa comúnmente fibrosis, e identifica la predisposición para arritmias ventriculares. Las fibras musculares sobrevivientes en regiones con fibrosis intercalada, identificadas como zona gris, presentan una conducción eléctrica retardada que puede resultar en el bloqueo funcional y perpetuar arritmias ventriculares reentrantes.

Numerosos estudios proveen información importante sobre el papel de la RMC para la estratificación del riesgo de arritmia en muchas miocardiopatías, incluyendo sarcoidosis,(12) miocardiopatía hipertrófica,(13) miocardiopatía no isquémica,(14,15) etc. Esos estudios han demostrado que regiones de fibrosis identificadas por el realce tardío con gadolinio pueden estar presentes a pesar de una FEVI conservada y se asocian a alto riesgo de muerte súbita.

Los resultados presentados aquí por Zegard et al(10) son importantes para mejorar un sistema de estratificación de riesgo y pronóstico en pacientes con miocardiopatía isquémica; y refuerzan el principio cada vez más establecido de que la presencia de fibrosis augura un mal pronóstico y puede ser importante en el desarrollo de modelos de predicción de riesgos más precisos.

Sin embargo, quedan varias preguntas, incluyendo la relación entre la ausencia o presencia de fibrosis o zona gris ante la coexistencia de otros factores o características de los pacientes (por ejemplo, pacientes revascularizados, pacientes con FEVI muy baja o normal, pacientes con altas dosis de betabloqueantes, etcétera). El riesgo absoluto de muerte súbita en pacientes con ciertas características puede ser tan bajo que no justifica la indicación primaria del DAI. Este estudio resalta la importancia de refinar la estrategia de estratificación de riesgo para identificar pacientes que actualmente no serían tratados con DAI en base a las recomendaciones actuales de las guías, como aquellos con FEVI >35% con riesgo arrítmico significativo (por ejemplo, pacientes *con* fibrosis), y pacientes que son tratados con DAI a pesar de no obtener beneficio clínico significativo (por ejemplo, pacientes *sin* fibrosis). Estudios como el de Zegard et al demuestran la necesidad de actualizar las guías de recomendaciones para la prevención de muerte súbita por arritmias ventriculares. El ensayo aleatorizado CMR-GUIDE evaluará el beneficio del DAI para la prevención primaria de muerte súbita en pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica que tienen fibrosis objetivada en RMC y FEVI entre 35% y 50%.(16) Se necesitan más estudios como el CMR-GUIDE para aclarar nuevas estrategias de estratificación de riesgo de muerte súbita e identificar pacientes en poblaciones con un amplio rango de FEVI que deberían ser tratados con DAI.

## DECLARACIONES

---

Ninguna

**AGRADECIMIENTOS:** Agradezco al Dr. Raúl Ortego por la edición de esta editorial.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
2. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Circulation* 2014;130:94-125.
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
4. Buxton A, Lee KL, Fishbein DP et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
5. Moss AJ, Hall J, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
7. Bansch D. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-1458.
8. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non sustained ventricular tachycardia—AMIOVIRT. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:1707-1712.
9. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
10. Zegard A, Okafor O, de Bono J et al. Myocardial Fibrosis as a Predictor of Sudden Death in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:29-41.
11. Ladapo JA, Blecker S, Elashoff MR et al. Clinical Implications of Referral Bias in the Diagnostic Performance of Exercise Testing for Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association* 2013;2:e000505.
12. Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC, Jr. et al. Prognostic Value of Myocardial Scarring on CMR in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovascular imaging* 2017;10:411-420.
13. Weng Z, Yao J, Chan RH et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular imaging* 2016;9:1392-1402.
14. Ganesan AN, Gunton J, Nucifora G, McGavigan AD, Selvanayagam JB. Impact of Late Gadolinium Enhancement on mortality, sudden death and major adverse cardiovascular events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology* 2018;254:230-237.
15. Alba AC, Gaztañaga J, Foroutan F et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement for the Prediction of Cardiovascular Outcomes in Dilated Cardiomyopathy: An International, Multi-Institutional Study of the MINICOR Group. *Circulation Cardiovascular imaging* 2020;13:e010105.
16. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L et al. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2017;22:e12420.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Reemplazo de la válvula aórtica en pacientes de bajo riesgo con estenosis aórtica grave no incluidos en ensayos aleatorizados



Alberto Alperi, MD, Pierre Voisine, MD, Dimitri Kalavrouziotis, MD, Eric Dumont, MD, François Dagenais, MD, Jean Perron, MD, Iria Silva, MD, Fernando Bernardi, MD, Siamak Mohammadi, MD, Josep Rodés-Cabau, MD, PhD

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** En ensayos aleatorizados recientes en los que se ha incluido a pacientes de bajo riesgo se han obtenido resultados positivos del reemplazo percutáneo de válvula aórtica (TAVR) en comparación con el reemplazo quirúrgico de válvula aórtica (SAVR), pero en estos estudios se excluyó a los pacientes con válvula aórtica no trivalva (VANT) o enfermedad coronaria grave (ECGra), así como a aquellos en los que fue necesario un reemplazo de válvula mitral/tricúspide concomitante (VMTC) o un reemplazo de aorta ascendente concomitante (RAAC).

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue evaluar la presencia y el impacto de las principales variables clínicas no evaluadas en los ensayos clínicos de TAVR frente a SAVR (VANT, ECGra e intervenciones de VMTC o de RAAC) en una serie amplia de pacientes consecutivos de bajo riesgo con estenosis aórtica grave (EAG) tratados con SAVR.

**MÉTODOS** Estudio unicéntrico de pacientes consecutivos con EAG y un riesgo quirúrgico bajo (puntuación de la *Society of Thoracic Surgeons* < 4%) tratados con SAVR. Se recogieron de forma prospectiva las características iniciales y de la intervención, así como los resultados a 30 días.

**RESULTADOS** De un total de 6772 pacientes con EAG que fueron tratados con SAVR entre los años 2000 y 2019, 5310 (78,4%) tenían un riesgo quirúrgico bajo (media de puntuación de la *Society of Thoracic Surgeons*:  $1,94 \pm 0,87\%$ ). De ellos, un total de 2165 pacientes (40,8%) presentaban como mínimo 1 de las siguientes características: VANT (n = 1468, 27,6%), ECGra (n = 307, 5,8%), VMTC (n = 306, 5,8%) y RAAC (n = 560, 10,5%). Las tasas de mortalidad y de ictus a 30 días en el conjunto de la cohorte de pacientes de bajo riesgo con EAG fueron del 1,9% y 2,4%, respectivamente. La tasa de mortalidad fue similar en los grupos de pacientes con ECGra (2,6%) y con RAAC (2,1%) en comparación con el resto de la cohorte (*odds ratio* [OR]: 1,79, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,85 a 3,75, y OR: 1,64; IC del 95%: 0,88 a 3,05, respectivamente), mientras que fue inferior en el grupo de VANT (0,9%; OR: 0,42; IC del 95%: 0,22 a 0,81) y superior en el grupo de VMTC (5,9%; OR: 2,61; IC del 95%: 1,51 a 4,5).

**CONCLUSIONES** En un contexto de práctica clínica real, cerca de la mitad de los pacientes de bajo riesgo con EAG tratados con SAVR presentaban como mínimo 1 criterio mayor no evaluado en los ensayos aleatorizados de comparación de TAVR con SAVR. Los resultados clínicos fueron mejores o similares a los predichos por las puntuaciones quirúrgicas en todos los grupos excepto en los pacientes que necesitaron una intervención para una VMTC. Estos resultados pueden ser útiles para determinar el impacto que tiene aplicar los resultados de los ensayos de comparación de TAVR frente a SAVR en la práctica clínica real y la información obtenida podrá ser útil para la realización de futuros ensayos en grupos específicos. (J Am Coll Cardiol 2021;77:111-23) © 2021 American College of Cardiology Foundation



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

El reemplazo percutáneo de válvula aórtica (TAVR) es un tratamiento bien establecido para el tratamiento de pacientes ancianos con estenosis aórtica grave (EAG) sintomática (1,2). En la actualidad, las guías clínicas asignan el mismo grado de recomendación para el tratamiento con TAVR o con un reemplazo quirúrgico de válvula aórtica (SAVR) en los pacientes que tienen como mínimo un riesgo quirúrgico intermedio. La preferencia por uno u otro método depende del grado de fragilidad del paciente, las comorbilidades, la presencia concomitante de otros trastornos cardíacos que requieran una reparación quirúrgica y cuestiones anatómicas como la idoneidad de la vía de acceso transfemoral, la morfología de la válvula aórtica y la carga de calcio (3,4).

En los pacientes quirúrgicos de bajo riesgo se continúa recomendando el empleo de SAVR con preferencia al de TAVR, pero en ensayos aleatorizados recientes (PARTNER [Placement of Aortic Transcatheter Valves] 3 y Evolut Low Risk [Evolut Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation in Low-Risk Patients]) se han observado resultados clínicos favorables en pacientes de bajo riesgo tratados con TAVR, que han sido no inferiores o incluso superiores a los de los pacientes tratados con SAVR (5,6). Así pues, se prevé una rápida expansión del tratamiento con TAVR en pacientes con EAG que tienen un riesgo bajo en un futuro inmediato. Sin embargo, en los ensayos PARTNER 3 y Evolut Low Risk hubo varios criterios de exclusión que podrían impedir su aplicabilidad en la población general de pacientes de bajo riesgo con EAG. De hecho, no existen datos sobre la prevalencia y el impacto clínico de los principales criterios de exclusión utilizados en los ensayos de comparación de TAVR frente a SAVR en pacientes de bajo riesgo, como son la válvula aórtica no trivalva (VANT), la enfermedad coronaria grave (ECGra), la intervención sobre la válvula mitral o tricúspide concomitante (VMTC) y el reemplazo de aorta ascendente concomitante (RAAC). En consecuencia, el objetivo de este estudio fue evaluar, en una serie amplia de pacientes de bajo riesgo consecutivos tratados con SAVR, la presencia y el impacto clínico de los factores (VANT, ECGra, VMTC, RAAC) no evaluados en los recientes ensayos de TAVR frente a SAVR.

## MÉTODOS

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes adultos con EAG y un riesgo quirúrgico bajo que fueron tratados con

SAVR entre enero de 2000 y enero de 2019 en nuestro centro. Se registraron prospectivamente los datos relativos a los antecedentes patológicos, la información quirúrgica y los resultados clínicos en una base de datos específica para este fin. La obtención y presentación de los datos fue aprobada por el comité local de ética de investigación (Quebec Heart and Lung Institute).

## CÁLCULO DE LA PUNTUACIÓN DE RIESGO QUIRÚRGICO.

Se calculó retrospectivamente (entre enero y junio de 2020) la puntuación EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, versión de 2011) y la puntuación de la Society of Thoracic Surgeons (STS) (Adult Cardiac Surgery Database versión 2.9) mediante la información de la historia clínica y los informes médicos de todos los pacientes tratados con SAVR. Se utilizaron para ello las calculadoras automáticas disponibles online (EuroSCORE y Adult Cardiac Surgery Risk Calculator). En los pacientes a los que se practicaron intervenciones concomitantes que no permitían la entrada de los datos en la calculadora online de la puntuación STS (por ejemplo, reemplazo de la aorta ascendente), el cálculo se llevó a cabo teniendo en cuenta exclusivamente la valvulopatía y la revascularización coronaria, en los casos en los que era aplicable. El cálculo de la puntuación STS y el de la puntuación EuroSCORE los realizaron 2 investigadores (A. A. y P. V.), y todas las posibles discrepancias entre ellos fueron resueltas por un tercer investigador (J. R.-C.). El riesgo bajo se definió como una mortalidad esperada a 30 días < 4% según lo determinado por la puntuación STS (5).

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS ENSAYOS DEL TAVR EN PACIENTES DE BAJO RIESGO.

Se verificaron todos los criterios de exclusión aplicados en el ensayo PARTNER 3 en pacientes de bajo riesgo mediante las historias clínicas de los pacientes. Los pacientes a los que se había practicado anteriormente un reemplazo con una válvula aórtica mecánica y los que presentaban una endocarditis infecciosa aguda fueron excluidos directamente ya que ello constituía una contraindicación absoluta para el TAVR. Se evaluaron cuatro grupos de pacientes que hubieran sido excluidos del ensayo PARTNER 3 debi-

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- AIT = accidente isquémico transitorio
- EAG = estenosis aórtica grave
- ECGra = enfermedad coronaria grave
- IC = intervalo de confianza
- IMitral = insuficiencia mitral
- OR = odds ratio
- RAAC = reemplazo de aorta ascendente concomitante
- RMAR = razón de mortalidad ajustada según el riesgo
- SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica
- STS = Society of Thoracic Surgeons
- TAC = tomografía computarizada
- TAVR = reemplazo percutáneo de válvula aórtica
- VANT = válvula aórtica no trivalva
- VMTC = válvula mitral o tricúspide concomitante

Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, Quebec City, Quebec, Canadá. Poonam Velagapudi, MD, MS, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Javed Butler, MD, MPH, MBA, fue Editor Jefe Invitado para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la Food and Drug Administration, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el Author Center.

Original recibido el 18 de septiembre de 2020; original revisado recibido el 14 de octubre de 2020, aceptado el 26 de octubre de 2020.

do a características que podían decantar la elección del tratamiento hacia el empleo de un SAVR:

- VANT: todos los pacientes que presentaban una válvula aórtica nativa unicúspide o bicúspide fueron incluidos en este grupo.
- ECGra: Se consideró que había una ECGra cuando existía una afectación significativa (> 50%) del tronco coronario izquierdo sin protección o cuando había una puntuación SYNTAX (*Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*) superior a 32 (5). Todas las puntuaciones SYNTAX se calcularon retrospectivamente con el empleo de la coronariografía previa al SAVR. Dos investigadores (A. A. y J. R-C.) calcularon los valores de la puntuación SYNTAX.
- VMTC: Se consideró que había una intervención sobre la VMTC si se había realizado un reemplazo o reparación de alguna de estas válvulas para tratar una insuficiencia moderada-grave o grave y/o una estenosis moderada-grave.
- RAAC: Se consideró que había habido un RAAC si se había realizado esta intervención en presencia de una indicación clínica como la dilatación o el aneurisma de la aorta ascendente (no se incluyeron las operaciones de Ross sin una indicación primaria de reemplazo de la aorta ascendente).

### ELEGIBILIDAD GLOBAL PARA EL ENSAYO PARTNER 3.

Se evaluaron todos los criterios de exclusión correspondientes al ensayo PARTNER 3 en un subanálisis específico. Algunos de los criterios no pudieron evaluarse de la misma manera que recomendaron los investigadores de los ensayos del TAVR en pacientes de bajo riesgo (por ejemplo, idoneidad del anillo aórtico mediante exploraciones de imagen tridimensionales e idoneidad del acceso por vía femoral mediante tomografía computarizada [TAC]). En estas situaciones, procedimos de la siguiente forma:

- Por lo que respecta a la idoneidad del tamaño del anillo aórtico, el cirujano cardiotorácico midió todas las dimensiones del anillo aórtico *in vivo*. Se consideró que un tamaño inferior a 19 mm era el umbral inferior para la no idoneidad, mientras que se tomó un tamaño de más de 29 mm como valor de corte superior.
- En lo relativo a las características de los vasos sanguíneos que impidieran el paso de la vaina introductora, consideramos que los antecedentes previos de un *bypass* bilateral que incluyera segmentos ilíacos y/o femorales, así como los de una enfermedad arterial periférica grave, impedían utilizar un abordaje trans-femoral para un TAVR.

### CRITERIOS PRINCIPALES DE VALORACIÓN CLÍNICA: MORTALIDAD Y EVENTOS CEREBROVASCULARES A 30 DÍAS.

Se determinó prospectivamente la tasa de mor-

talidad y la tasa de ictus a 30 días, que se introdujeron en una base de datos específica para este fin. El ictus se definió como cualquier muerte de células cerebrales, medulares o retinianas atribuible a isquemia según lo indicado por la observación de patología en exploraciones de imagen (TAC y/o resonancia magnética) y/o por una evidencia clínica de lesión isquémica indicada por la presencia de síntomas que persistieran durante un mínimo de 24 horas. El accidente isquémico transitorio (AIT) se definió como cualquier isquemia cerebral, medular o retiniana, sin infarto agudo y sin una discapacidad que persistiera durante > 24 h. Todos los eventos cerebrovasculares fueron evaluados por un neurólogo.

Se registraron también todos los eventos de mortalidad a 1 año, que se introdujeron asimismo en una base de datos específica para ello.

**SUBANÁLISIS SEGÚN LA FECHA DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA.** Con objeto de determinar el posible efecto del período en el que se realizó la intervención quirúrgica en los resultados clínicos, se dividió la población del estudio en 2 subgrupos en función del año en el que se había realizado la operación (2000 a 2010 y 2011 a 2019). Este subanálisis se llevó a cabo para cada uno de los subgrupos evaluados (VANT, RAAC, VMTC y ECGra).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Las variables continuas se presentaron en forma de media  $\pm$  DE y las variables cualitativas en forma de número absoluto y porcentaje. Las comparaciones de las medias se realizaron con el empleo de la prueba de t de Student. Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para comparar las proporciones. Se realizaron análisis de regresión logística con y sin ajuste para comparar las tasas de mortalidad, de ictus y de AIT a 30 días de los pacientes incluidos en los diversos subgrupos evaluados. El análisis ajustado se llevó a cabo con el empleo de un modelo de regresión logística multivariante (método escalonado retrógrado) en el que se incluyeron todas las características iniciales y de la intervención que se muestran en el **Suplemento tablas 1 a 4**, y forzando la presencia del subgrupo evaluado en el modelo final. Se realizaron análisis de regresión de Cox sin ajustar y ajustados para comparar las tasas de mortalidad a 1 año, tomando el modelo ajustado obtenido con un análisis de regresión de Cox multivariante (método escalonado retrógrado) antes descrito. Se utilizaron los cálculos de supervivencia de Kaplan-Meier y la prueba de orden logarítmico (*log-rank*) para comparar las tasas de mortalidad de los grupos.

Se calculó la razón de mortalidad ajustada según el riesgo (RMAR) entre los eventos de mortalidad observados y los esperados, junto con su intervalo de confianza [IC] del 95%, para comparar la mortalidad quirúrgica observada con la esperada, de tal manera que los valores > 1,0 indicaban una mortalidad observada superior a la

esperada. En todas las pruebas estadísticas se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Todos los análisis se realizaron con el empleo del programa Stata, versión 14.0 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

## RESULTADOS

Entre enero de 2000 y enero de 2019, se practicó un SAVR a un total de 8934 pacientes en nuestro centro. De ellos, en 6772 (75,8%) había una EAG, y se estimó que el riesgo quirúrgico era bajo según la puntuación STS ( $< 4\%$ ) en 5388 pacientes (79,6% de pacientes de bajo riesgo con EAG). Tras la exclusión de los casos con endocarditis infecciosa aguda o con antecedentes previos de reemplazo por una válvula aórtica mecánica, se incluyó en el análisis a un total de 5310 pacientes de bajo riesgo con una EAG (78,4% de la población total con EAG). Se dispuso de información sobre el estado clínico a los 30 días en todos ellos. En la **tabla 1** se muestran las características de la población del estudio en la situación inicial, y en la **tabla 2** se resume la información principal relativa a la intervención de SAVR. La media de edad de los pacientes fue de  $68 \pm 11$  años, con una mayoría de varones (66%). Los valores medios de las puntuaciones STS y EuroSCORE II fueron de  $1,94\% \pm 0,86\%$  y  $3,10\% \pm 2,54\%$ , respectivamente. Se observó la presencia de VANT, ECGra, VMTC y RAAC en un 27,6%, 5,8%, 5,8% y 10,5% de los pacientes, respectivamente, y hubo hasta un 40,8% de pacientes que presentaban como mínimo 1 de las 4 variables clínicas mencionadas (**figura 1**).

Un total de 1468 (27,6%) pacientes presentaban una VANT nativa, con una incidencia creciente en los pacientes de menor edad (**figura 2**). Los resultados clínicos principales se presentan en la **tabla 3**. En este grupo, la mortalidad a 30 días observada fue del 0,9%, lo cual era inferior al riesgo de mortalidad estimado mediante la puntuación EuroSCORE II (RMAR: 0,32; IC del 95%: 0,19 a 0,55), y tendía a ser inferior al riesgo estimado mediante la puntuación STS (RMAR: 0,59; IC del 95%: 0,34 a 1,02). La tasa de ictus y de AIT a 30 días en este subgrupo fue del 1,6% y del 0,3%, respectivamente. Las características principales de los grupos de VANT y de válvula aórtica trivalva se resumen en el **suplemento tabla 1**. En comparación con los pacientes con una válvula trivalva, los pacientes con VANT presentaron una mortalidad a 30 días inferior (*odds ratio* ajustada [OR]: 0,42; IC del 95%: 0,22 a 0,81; prueba de orden logarítmico (*log-rank*): 0,001) (**figura 3**) pero con tasas similares de ictus (OR ajustada: 0,90; IC del 95%: 0,54 a 1,49;  $p = 0,69$ ) y de AIT (OR ajustada: 2,28; IC del 95%: 0,74 a 7,01;  $p = 0,15$ ). La tasa de mortalidad a 1 año fue menor que la observada en los pacientes con una válvula trivalva (*hazard ratio* [HR] ajustada: 0,59; IC del 95%: 0,38 a 0,93;  $p = 0,02$ ) (**tabla 4**). En el subanálisis realizado según la fecha de la

**TABLA 1. Características iniciales de la población de pacientes de bajo riesgo quirúrgico con una EAG (STS  $< 4\%$ ) (N = 5310)**

Edad, años	68,2 $\pm$ 10,5
Mujeres	1804 (33,97)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,5 $\pm$ 5,3
Tabaquismo	648 (12,20)
Hipertensión	3623 (67,23)
Diabetes mellitus	1334 (25,12)
Fibrilación auricular	662 (12,47)
ICP	489 (9,21)
CABG	142 (2,67)
Miocardiopatía hipertrófica	57 (1,12)
SAVR previo	67 (1,26)
SMVR previo	0 (0,00)
Cirugía de aorta ascendente previa	17 (0,32)
Ictus	261 (4,92)
Enfermedad renal crónica	2167 (31,5)
Aclaramiento de creatinina (ecuación de Cockcroft-Gault), ml/min	73,5 $\pm$ 24,6
EAP	395 (7,44)
EPOC	479 (9,02)
Cirrosis	29 (0,55)
Clase funcional de la NYHA	
I	632 (11,90)
II	2571 (48,43)
III	2028 (38,19)
IV	79 (1,49)
Válvula aórtica unicúspide o bicúspide	1468 (27,70)
Gradiente de válvula aórtica medio, mm Hg	45,32 $\pm$ 16,35
Área de válvula aórtica, cm <sup>2</sup>	0,73 $\pm$ 0,18
EA grave	144 (2,71)
IMitral grave	178 (3,35)
Estenosis mitral (moderada o grave)	82 (1,50)
IT grave	24 (0,46)
FEVI, %	59,2 $\pm$ 10,3
Puntuación STS, %	1,94 $\pm$ 0,86
EuroSCORE II, %	3,1 $\pm$ 2,54

Los valores corresponden a media  $\pm$  DE o a n (%).

IA = insuficiencia aórtica; IMC = índice de masa corporal; CABG = cirugía de revascularización coronaria; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; IMitral = insuficiencia mitral; NYHA = New York Heart Association; EAP = enfermedad arterial periférica; ICP = intervención coronaria percutánea; SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; SMVR = reemplazo quirúrgico de la válvula mitral; STS = Society of Thoracic Surgeons; IT = insuficiencia tricúspide.

intervención quirúrgica, se observó una mortalidad observada inferior a la esperada (tanto según la puntuación STS como según la puntuación EuroSCORE II) en la cohorte de pacientes con VANT operados en fechas más tardías (en comparación con la de fechas anteriores) (**Suplemento tabla 5**).

Un total de 307 (5,8%) pacientes tenían una ECGra concomitante, en 228 (4,3%) pacientes había una enfermedad coronaria que afectaba al tronco coronario izquierdo, y en 79 (1,5%) pacientes había una afectación coronaria que comportaba una puntuación SYNTAX superior a 32 sin afectación del tronco coronario izquierdo. En la **figura 2** se muestra la incidencia de la ECGra según

**TABLA 2. Principales características de la intervención en la cohorte de pacientes de bajo riesgo con EAG (N = 5310)**

Tipo de SAVR	
Bioprótesis	4336 (84,80)
Prótesis mecánica	662 (12,47)
Operación de Ross	145 (2,73)
Reemplazo de aorta ascendente concomitante	560 (10,54)
Homoinjerto	22 (0,43)
Bentall	538 (10,13)
Intervención concomitante sobre la válvula mitral	296 (5,58)
Reemplazo de válvula mitral	248 (4,67)
Reparación de válvula mitral	48 (0,90)
Intervención concomitante sobre la válvula tricúspide	24 (0,45)
Reemplazo de válvula tricúspide	4 (0,08)
Reparación de válvula tricúspide	20 (0,38)
CABG concomitante	2044 (38,49)
Enfermedad de 1 vaso	1054 (19,85)
Enfermedad de 2 vasos	679 (12,79)
Enfermedad de 3 vasos	311 (5,86)
Afectación de tronco coronario izquierdo	228 (4,29)
Número <i>bypasses</i> realizados (en pacientes tratados con CABG concomitante)	2,04 ± 1,70
Tiempo de circulación extracorpórea, min	108,3 ± 45,0
Tamaño de la prótesis implantada, mm	
17	9 (0,17)
18	8 (0,06)
19	286 (5,39)
20	9 (0,17)
21	1120 (21,09)
22	22 (0,41)
23	1705 (32,11)
24	30 (0,56)
25	1401 (26,38)
27	393 (7,40)
29	79 (1,49)
> 29	16 (0,30)

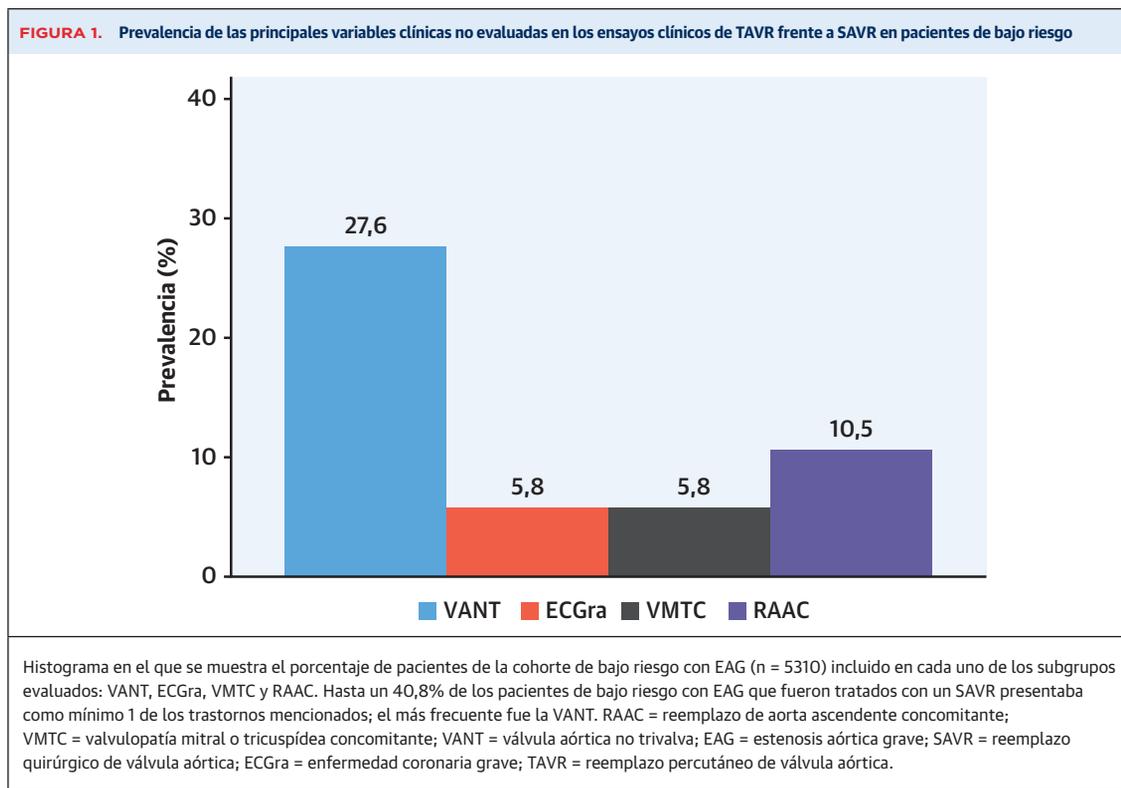
Los valores corresponden a n (%) o media ± DE.  
CABG = cirugía de *bypass* arterial coronario; EAG = estenosis aórtica grave; SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica.

la edad y en la **tabla 3** se muestran los resultados clínicos principales. La mortalidad a 30 días observada fue del 2,6%, lo cual era similar a lo estimado según las puntuaciones de riesgo STS y EuroSCORE II (**tabla 3**). Las tasas de ictus y de AIT a 30 días en este grupo fueron del 3,3% y el 0,3%, respectivamente. Las principales características iniciales de los grupos con ECGra y sin ECGra se resumen en el **suplemento tabla 2**. En comparación con los pacientes sin ECGra, los que tenían una ECGra presentaron a los 30 días unas tasas similares de mortalidad (OR ajustada: 1,79; IC del 95%: 0,85 a 3,75; prueba de orden logarítmico (*log-rank*): 0,37) (**figura 3**), ictus (OR ajustada: 1,40; IC del 95%: 0,73 a 2,76;  $p = 0,30$ ) y AIT (OR ajustada: 0,84; IC del 95%: 0,11 a 6,08;  $p = 0,87$ ), así como de mortalidad a 1 año (HR ajustada: 1,37; IC del 95%: 0,74 a 2,41;  $p = 0,34$ ) (**tabla 4**). Las tasas de mortalidad observadas fueron similares a las esperadas según la puntuación STS tanto en la cohorte del período inicial como del pe-

ríodo posterior del estudio (**Suplemento tabla 5**). En el subgrupo de 228 pacientes con una coronariopatía del tronco coronario izquierdo, la mortalidad observada a 30 días fue del 1,8% (frente a una mortalidad estimada según la puntuación STS del 2,5%), mientras que en el subgrupo de 79 pacientes con una puntuación SYNTAX alta y sin afectación del tronco coronario izquierdo, la mortalidad observada fue del 5,1% (frente a una mortalidad estimada según la puntuación STS del 2,6%).

A un total de 306 (5,8%) pacientes se les practicó una intervención para una VMTC: 237 (4,5%) reemplazo aislado de la válvula mitral, 45 (0,9%) reparación aislada de la válvula mitral, 1 (0,1%) reemplazo aislado de la válvula tricúspide, 8 (0,2%) reparación aislada de la válvula tricúspide y 14 (0,3%) intervención concomitante sobre la válvula mitral y sobre la válvula tricúspide. En la **figura 2** se presenta la tasa de VMTC según la edad y en la **tabla 3** se muestran los principales resultados clínicos. La mortalidad a 30 días observada fue del 5,9%, lo cual estaba por encima de la mortalidad estimada según la puntuación STS (RMAR: 2,27; IC del 95%: 1,41 a 3,70) y era similar a lo estimado mediante la puntuación EuroSCORE II (RMAR: 1,14; IC del 95%: 0,71 a 1,81). En este grupo, la tasa de ictus a 30 días fue del 2,3%, y la tasa de AIT a 30 días fue del 0,98%. En el **suplemento tabla 3** se resumen las principales características de los grupos con y sin intervención de VMTC. En comparación con los pacientes en los que no se realizó una intervención concomitante sobre la válvula mitral o la válvula tricúspide, los pacientes con una intervención de VMTC mostraron una tasa superior de mortalidad a 30 días (OR ajustada: 2,61; IC del 95%: 1,51 a 4,5; prueba de orden logarítmico (*log-rank*): < 0,001) (**figura 3**), mientras que no hubo diferencias significativas a los 30 días en cuanto al ictus (OR ajustada: 0,94; IC del 95%: 0,43 a 2,04;  $p = 0,87$ ) ni en cuanto al AIT (OR ajustada: 2,57; IC del 95%: 0,75 a 8,82,  $p = 0,13$ ). La tasa de mortalidad a 1 año en este subgrupo fue superior a la observada en los pacientes sin intervención de VMTC (HR ajustada: 2,5; IC del 95%: 1,65 a 3,80;  $p < 0,001$ ) (**tabla 4**). En el subanálisis realizado según la fecha de la intervención, se observó una tasa de mortalidad observada superior a la estimada mediante la puntuación STS (**Suplemento tabla 5**) en la cohorte de VMTC del período de estudio más reciente. Además, en la cohorte global del período de estudio más reciente, los pacientes con VMTC presentaron una mortalidad a 30 días superior a la de los pacientes sin VMTC (OR ajustada: 10,2; IC del 95%: 4,74 a 21,9) (**Suplemento tabla 6**).

A un total de 560 (10,5%) se les practicó un RAAC, y la tasa de intervenciones de este tipo fue muy superior en los pacientes de menos de 50 años de edad (**figura 2**). Los resultados principales se presentan en la **tabla 3**. En este grupo, la tasa de mortalidad a 30 días observada fue del 2,1%, una cifra similar a la de la mortalidad estimada



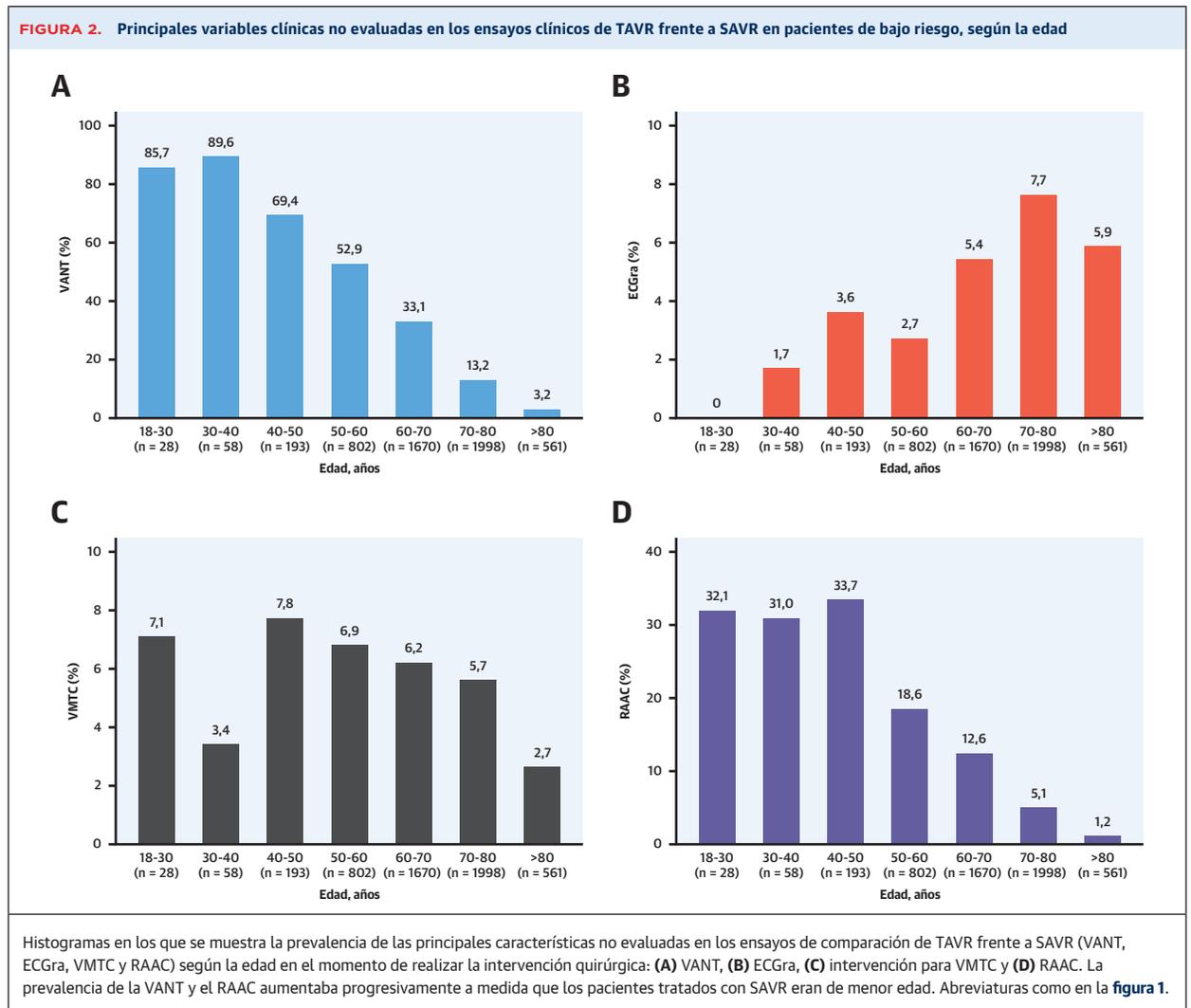
según la puntuación STS (RMAR: 1,16; IC del 95%: 0,66 a 2,04) e inferior a la estimada según la puntuación EuroSCORE II (RMAR: 0,41; IC del 95%: 0,23 a 0,72). La tasa de ictus a 30 días fue del 2,3% y no hubo ningún episodio de AIT. En el suplemento tabla 4 se resumen las principales características de los grupos con y sin intervención de RAAC. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad a 30 días (OR ajustada: 1,64; IC del 95%: 0,88 a 3,05; prueba de orden logarítmico (*log-rank*): 0,67) (**figura 3**), los ictus a 30 días (OR ajustada: 1,54; IC del 95%: 0,84 a 2,84;  $p = 0,16$ ) ni la mortalidad a 1 año (HR ajustada: 0,67; IC del 95%: 0,34 a 1,33;  $p = 0,25$ ) entre los pacientes con y sin una intervención de RAAC (**tabla 4**). En el subanálisis realizado según la fecha de la intervención, la cohorte de pacientes con RAAC intervenidos en el período más reciente mostraron una mortalidad a 30 días observada (0,94%) similar a la estimada mediante la puntuación STS (RMAR: 0,51; IC del 95%: 0,16 a 1,59) e inferior a la estimada según la puntuación EuroSCORE II (RMAR: 0,19; IC del 95%: 0,06 a 0,59) (**Suplemento tabla 5**), mientras que no hubo diferencias entre los pacientes con o sin intervención de RAAC por lo que respecta a la mortalidad a 30 días ni en la cohorte del período inicial ni en la del período posterior del estudio (**Suplemento tabla 6**).

**SUBANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE CUMPLÍAN LOS CRITERIOS DEL ENSAYO PARTNER 3.** Después de aplicar todos los criterios de inclusión y exclusión del en-

sayo PARTNER 3, tan solo 2727 pacientes (51,4%) de los 5310 pacientes iniciales de bajo riesgo con EAG hubieran sido aptos para la inclusión en el ensayo. Las principales características que impedirían la inclusión de los pacientes fueron la presencia de una válvula aórtica bicúspide (27,6%) y la enfermedad de la aorta torácica que requiriera un reemplazo de la aorta ascendente (10,5%). En la **figura 4** se presenta un diafragma de flujo con los diferentes criterios de exclusión. En el **Suplemento tabla 7** se presentan las cifras absolutas y relativas de pacientes de la cohorte de bajo riesgo con EAG que presentaban alguna característica que podía haber motivado su exclusión de la participación en los ensayos clínicos. En el grupo de pacientes que cumplían los criterios del ensayo PARTNER 3, la mortalidad a 30 días observada fue del 1,6%, mientras que la mortalidad estimada según la puntuación STS fue del 2,0% y la estimada según la puntuación EuroSCORE II fue del 2,7%. Las tasas de ictus y de AIT a 30 días en este grupo fueron del 2,9% y el 0,5%, respectivamente. Las tasas de mortalidad y de ictus a 30 días en la cohorte del período inicial fueron del 2,4% y 3,5%, respectivamente, y las de la cohorte del período más reciente fueron del 0,7% y 2,3%, respectivamente.

## DISCUSIÓN

Los principales resultados de nuestro estudio pueden resumirse de la siguiente forma (**ilustración central**): 1) en



una cohorte amplia de pacientes consecutivos con EAG que fueron tratados con SAVR, la mayor parte de los pacientes presentaron un riesgo quirúrgico bajo, y cerca de la mitad tenían como mínimo 1 variable principal clínica

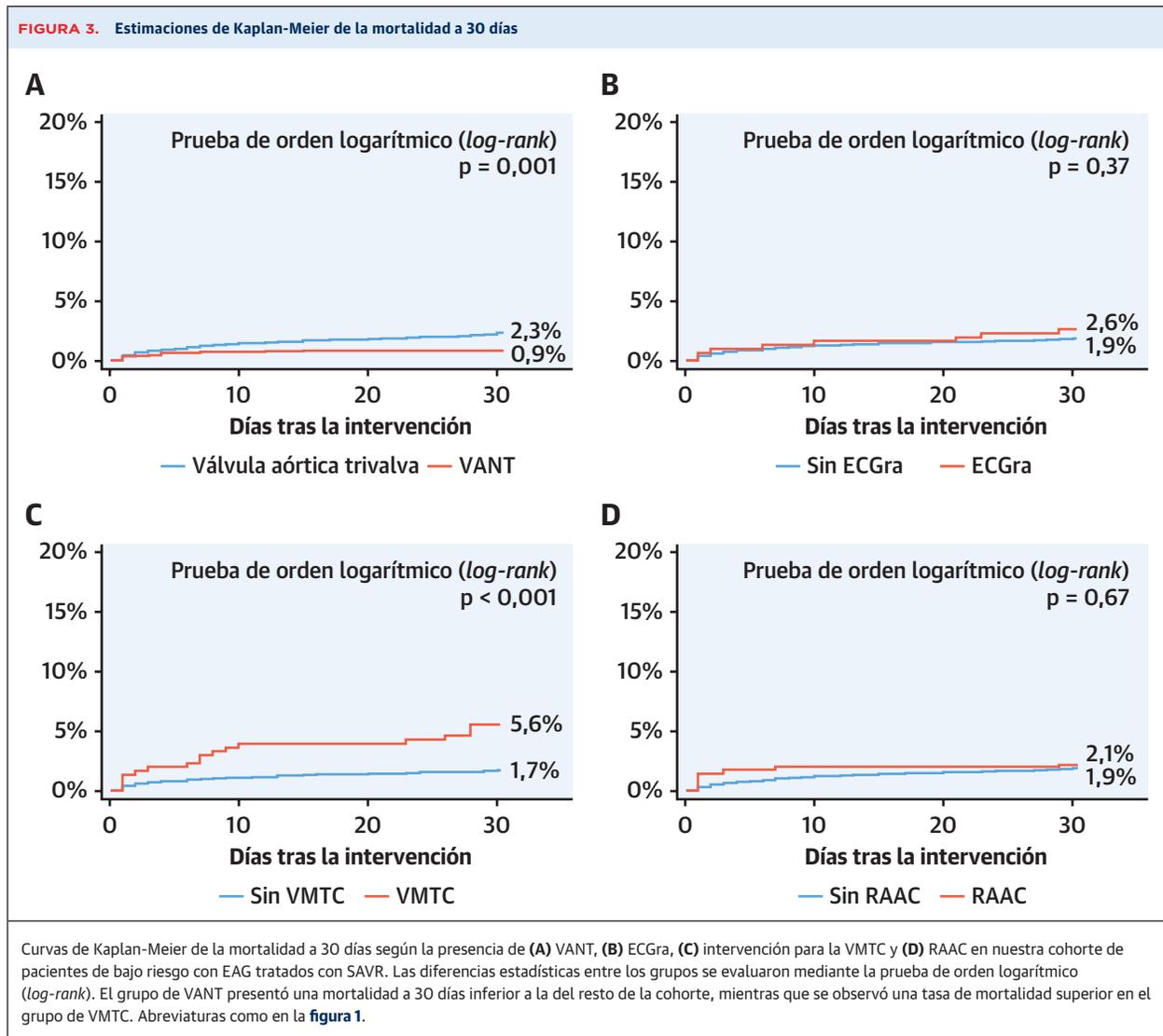
de la intervención no evaluada en los ensayos de comparación de TAVR frente a SAVR en pacientes de bajo riesgo, que en la mayoría de los casos consistía en una VANT, seguida del RAAC, la ECGra y la VMTC; 2) en el

**TABLA 3. Resultados a 30 días según la presencia de diferentes variables clínicas o de la intervención**

	N	Ictus	AIT	Mortalidad estimada		Mortalidad observada	RMAR para la puntuación STS (IC del 95%)	RMAR para la puntuación EuroSCORE II (IC del 95%)
				Puntuación STS	EuroSCORE II			
Global	5310	128 (2,41)	21 (0,40)	1,94 ± 0,86	3,09 ± 2,54	102 (1,92)	0,99 (0,82-1,20)	0,62 (0,51-0,75)
VANT	1468	23 (1,57)	5 (0,34)	1,49 ± 0,7	2,77 ± 2,36	13 (0,89)	0,59 (0,34-1,02)	0,32 (0,19-0,55)
ECGra	307	10 (3,30)	1 (0,33)	2,52 ± 0,8	3,39 ± 2,05	8 (2,61)	1,03 (0,52-2,08)	0,77 (0,38-1,54)
VMTC	306	7 (2,29)	3 (0,98)	2,84 ± 0,8	4,48 ± 3,3	18 (5,88)	2,27 (1,41-3,70)	1,14 (0,71-1,81)
		6 (2,13)*	3 (1,06)*			18 (6,4)*		
RAAC	560	13 (2,32)	0 (0,00)	2,04 ± 0,7	5,25 ± 3,5	12 (2,14)	1,16 (0,66-2,04)	0,41 (0,23-0,72)

Los valores corresponden a n (%) o media ± DE, salvo que se indique lo contrario. \* Valores obtenidos teniendo en cuenta exclusivamente las intervenciones mitrales sin intervención sobre la válvula tricúspide.

RAAC = reemplazo de aorta ascendente concomitante; IC = intervalo de confianza; VMTC = valvulopatía mitral o tricúspidea concomitante; VANT = válvula aórtica no trivalva; OR = odds ratio; RMAR = razón de mortalidad ajustada según el riesgo; ECGra = enfermedad coronaria grave; STS = Society of Thoracic Surgeons; AIT = accidente isquémico transitorio.



grupo de VANT hubo una tasa de mortalidad muy baja (< 1%), mientras que los pacientes con una valvulopatía mitral o tricúspide concomitante presentaron un riesgo superior; 3) la tasa de mortalidad observada fue inferior o similar a la estimada mediante las puntuaciones de riesgo quirúrgicas (puntuaciones STS o EuroSCORE II) en todos los pacientes excepto los que tenían una VMTC; y 4) la tasa de ictus observada fue del 2,4%, sin que se apreciaran diferencias entre los grupos.

**VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE.** El uso del TAVR para el tratamiento de los pacientes con una VANT (principalmente válvulas aórticas bicúspides) continúa siendo controvertido. La inmensa mayoría de los ensayos clínicos en los que se ha comparado el TAVR con el SAVR han excluido a los pacientes con una válvula aórtica bicúspide o unicusúspide (5-9), y no se presentó un análisis específico en el único ensayo realizado hasta la fecha en el que se ha

incluido a este tipo de pacientes (10). Los datos de un amplio registro con más de 80.000 pacientes tratados con TAVR (de los cuales, 2726 tenían una válvula aórtica bicúspide) mostraron, con el empleo de un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión, una ausencia de diferencias de mortalidad y de fugas paravalvulares entre los pacientes con válvulas aórticas bicúspides y tricúspides. Sin embargo, los pacientes con una válvula aórtica bicúspide presentaron unas tasas superiores de ictus a 30 días y de complicaciones relacionadas con la intervención que requirieran una conversión a cirugía abierta, en comparación con lo observado en los pacientes con una valvular trivalva (11). Por el contrario, los resultados de un reciente estudio del tratamiento con TAVR en el que se incluyó a pacientes de bajo riesgo con una válvula aórtica bicúspide mostraron unos resultados clínicos muy positivos, sin ningún caso de mortalidad ni

**TABLA 4. Análisis de regresión sin ajustar y ajustado de los pacientes incluidos en los diversos subgrupos en comparación con el resto de la cohorte (variables de valoración principal y secundarias)**

	VANT				ECGra			
	OR sin ajustar (IC del 95%)	Valor de p	OR ajustada (IC del 95%)	Valor de p	OR sin ajustar (IC del 95%)	Valor de p	OR ajustada (IC del 95%)	Valor de p
Mortalidad a 30 días	0,37 (0,21-0,66)	0,001	0,42 (0,22-0,81)	0,01	1,37 (0,66-2,84)	0,4	1,79 (0,85-3,75)	0,13
Ictus	0,57 (0,36-0,90)	0,01	0,90 (0,54-1,49)	0,69	1,39 (0,72-2,69)	0,32	1,40 (0,73-2,76)	0,30
AIT	0,82 (0,30-2,23)	0,64	2,28 (0,74-7,01)	0,15	0,81 (0,11-6,08)	0,84	0,84 (0,11-6,08)	0,87
	HR sin ajustar (IC del 95%)	Valor de p	HR ajustada (IC del 95%)	Valor de p	HR sin ajustar (IC del 95%)	Valor de p	HR ajustada (IC del 95%)	Valor de p
Mortalidad a 1 año	0,39 (0,26-0,60)	< 0,001	0,59 (0,38-0,93)	0,02	1,15 (0,64-2,08)	0,63	1,37 (0,74-2,41)	0,34

Variables incluidas para el cálculo de los valores de OR ajustada: todas las características iniciales con un desequilibrio significativo entre los grupos (Suplemento tablas 1 a 4).  
HR = hazard ratio; n. p. = no procede; otras abreviaturas como en la tabla 3.

Continúa en la página siguiente.

de ictus invalidante a los 30 días (12). Aun así, estos resultados deben interpretarse con precaución debido al bajo número de pacientes SAVR (n = 61) y a la falta de un grupo de comparación tratado con SAVR.

En nuestra cohorte de pacientes de bajo riesgo, la prevalencia de la válvula aórtica bicúspide aumentaba de forma progresiva cuando los pacientes eran tratados con SAVR a una edad más temprana. Además, los pacientes con una válvula aórtica bicúspide constituyeron uno de los subgrupos más grandes de pacientes excluidos de los ensayos clínicos con una opción plausible de ser tratados con TAVR: en un total de 945 de los 5310 pacientes la presencia de una válvula aórtica bicúspide era la única característica que habría impedido la participación en un ensayo clínico, lo cual representaba alrededor de una quinta parte de la población total de bajo riesgo con EAG. Es de destacar que la tasa de mortalidad en este subgrupo fue muy baja (0,9% en total y 0,4% en la cohorte más reciente de pacientes con VANT), e inferior a la calculada mediante las puntuaciones de riesgo quirúrgico, y que la tasa de ictus fue relativamente baja (< 2%). Serán necesarios nuevos estudios para comparar el SAVR con el TAVR que permitan obtener una mejor perspectiva respecto a esta población. A la vista de nuestras observaciones, los resultados del TAVR deberán ser excelentes para ser similares a los obtenidos con la SAVR en este importante grupo de pacientes.

**ENFERMEDAD CORONARIA.** La presencia de una EC concomitante en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de comparación de SAVR frente a TAVR se ha reducido progresivamente en paralelo con la reducción del riesgo global de los pacientes tratados con TAVR (13). De hecho, tan solo un 27% y aproximadamente un 15% de los pacientes incluidos en los ensayos PARTNER 3 y Evolut Low Risk, respectivamente, presentaban una EC, en comparación con aproximadamente el 75% de los pacientes de los estudios PARTNER A y Corevalve US realizados en pacientes de riesgo extremo (13). Además, las tasas de revascularización concomitante en los ensayos

recientes de TAVR en pacientes de bajo riesgo han sido bajas (aproximadamente de un 10%) (5,6).

Los pacientes con una afectación del tronco coronario izquierdo constituyeron una proporción pequeña (5%) de nuestra cohorte de pacientes de bajo riesgo con EAG que fueron tratados con un SAVR. En esta situación, la revascularización es imprescindible antes del TAVR o durante el SAVR, ya que la afectación del tronco coronario izquierdo afecta directamente al pronóstico del paciente. Hay resultados controvertidos por lo que respecta a la revascularización quirúrgica en comparación con la percutánea del tronco coronario izquierdo, y las guías clínicas recomiendan ambos tratamientos en los casos de puntuación SYNTAX baja (< 23), mientras que se decantan por un abordaje quirúrgico en las situaciones más complejas (puntuación SYNTAX de > 23) (14). Los datos existentes respecto a la revascularización del tronco coronario izquierdo y el TAVR son limitados. Aunque 1 estudio observacional describió la viabilidad de la revascularización percutánea del tronco coronario izquierdo antes del TAVR, estos resultados se basaron en una cohorte de alto riesgo (puntuación STS media de 8,1) con un seguimiento limitado (15). En consecuencia, sería importante tener precaución al contemplar el uso de una angioplastia del tronco coronario izquierdo en pacientes de bajo riesgo tratados con un TAVR, ya que no existen datos aleatorizados, y un posterior acceso a los ostia coronarios después del TAVR podría ser técnicamente difícil.

En los casos de EC estable grave que no afecta al tronco coronario izquierdo, la necesidad de revascularización continúa siendo controvertida, incluso fuera del contexto de un TAVR (16). Sin embargo, en un metanálisis en el que se evaluó el valor pronóstico de la puntuación SYNTAX residual previa al TAVR y después de una revascularización percutánea incompleta se observó un mal pronóstico cuando las puntuaciones SYNTAX residuales eran más altas (17). En nuestra cohorte de bajo riesgo con EAG formada por 5310 pacientes, tan solo 79 (1,4%) tenían una puntuación SYNTAX alta (> 32) sin una afectación del tronco coronario izquierdo. La falta de datos

**TABLA 4. Continuación**

	VMTC				RAAC			
	OR sin ajustar (IC del 95%)	Valor de p	OR ajustada (IC del 95%)	Valor de p	OR sin ajustar (IC del 95%)	Valor de p	OR ajustada (IC del 95%)	Valor de p
Mortalidad a 30 días	3,57 (2,12-6,0)	< 0,001	2,61 (1,51-4,50)	0,001	1,1 (0,60-2,01)	0,74	1,64 (0,88-3,05)	0,12
Ictus	0,95 (0,44-2,06)	0,90	0,94 (0,43-2,04)	0,87	0,97 (0,54-1,73)	0,91	1,54 (0,84-2,84)	0,16
AIT	2,74 (0,80-9,36)	0,11	2,57 (0,75-8,82)	0,13	n. p.	n. p.	n. p.	n. p.
	HR sin ajustar (IC del 95%)	Valor de p	HR ajustada (IC del 95%)	Valor de p	HR sin ajustar (IC del 95%)	Valor de p	HR ajustada (IC del 95%)	Valor de p
Mortalidad a 1 año	2,83 (1,87-4,29)	< 0,001	2,5 (1,65-3,80)	< 0,001	0,44 (0,23-0,86)	0,02	0,67 (0,34-1,33)	0,25

aleatorizados en pacientes de bajo riesgo con EAG que presentan una EC compleja sin afectación del tronco coronario izquierdo, junto con la incertidumbre existente respecto a la obtención de una revascularización percutánea completa en algunos casos, irían en favor de un abordaje quirúrgico como primera opción en la mayor parte de estos pacientes, a pesar del mayor riesgo asociado a la intervención.

**INTERVENCIÓN CONCOMITANTE SOBRE LA VÁLVULA MITRAL Y/O LA VÁLVULA TRICÚSPIDE.** Numéricamente, este grupo no constituyó una parte importante (aproximadamente un 6%) del conjunto de la cohorte de bajo riesgo con EAG, ya que básicamente los pacientes pasaban a formar parte de la población de riesgo intermedio o alto debido al aumento del riesgo estimado que se producía como consecuencia de la presencia de una enfermedad multivalvular. A pesar del riesgo bajo estimado antes del SAVR, observamos un notable aumento de la mortalidad de manera asociada a la presencia de una valvulopatía mitral o tricuspídea que requiriera un reemplazo o una reparación al mismo tiempo que el SAVR. De hecho, este fue el único subgrupo en el que la mortalidad observada (5,9%) fue numéricamente superior al riesgo estimado mediante las dos puntuaciones de riesgo quirúrgico, y este aumento del riesgo se mantuvo incluso después de excluir a los pacientes con intervenciones concomitantes sobre la válvula tricúspide.

En este contexto, el tratamiento percutáneo constituye una alternativa menos invasiva a la cirugía a corazón abierto para tratar la valvulopatía mitral y tricuspídea. Aunque la evidencia existente respecto a la reparación percutánea de la válvula tricúspide es todavía escasa, existen datos clínicos robustos por lo que respecta a las técnicas de reparación percutánea de los pacientes con insuficiencia mitral (IMitral). Las consecuencias pronósticas de una IMitral moderada o grave se han establecido claramente en múltiples situaciones clínicas, incluida la del TAVR (18,19). Es de destacar que se ha descrito que alrededor del 50% de los pacientes que presentan una IMitral significativa antes del TAVR muestran una mejora en la gravedad de la IMitral después de la intervención

(20,21). No disponemos de ensayos aleatorizados en los que se hayan investigado diferentes estrategias terapéuticas y momentos elegidos para la intervención en pacientes que presentan una EAG y una valvulopatía mitral o tricuspídea concomitante. No está bien definido si la IMitral concomitante debe tratarse médicamente o debe abordarse mediante intervenciones combinadas o por etapas. En este contexto, es recomendable el empleo de estrategias individualizadas basadas en la carga de comorbilidad, las características anatómicas valvulares individuales y el riesgo estimado de la intervención.

**REEMPLAZO DE AORTA ASCENDENTE CONCOMITANTE.**

Esta característica concomitante supuso alrededor de un 10,5% de los casos de pacientes de bajo riesgo con EAG que no cumplían los criterios del ensayo PARTNER 3. A pesar de la diversidad de grados de dilatación de la aorta ascendente y de carga de comorbilidad de los pacientes, sería necesario tomar una decisión dicotómica antes de la intervención mediante un examen clínico caso por caso: o bien realizar de forma concomitante un reemplazo de la aorta mediante cirugía a corazón abierto o bien limitar la intervención a un reemplazo de la válvula aórtica, ofreciendo entonces al paciente la posibilidad de un abordaje percutáneo. Debe resaltarse que, en nuestra serie, el RAAC se llevó a cabo principalmente en el subgrupo de pacientes de menor edad (> 30% de los pacientes de edad inferior a 50 años en comparación con < 5% de los pacientes de más de 70 años). La mayor esperanza de vida de esta población más joven aumenta el riesgo de progresión del aneurisma y de las complicaciones asociadas a ello. Por consiguiente, creemos que debe realizarse el RAAC en los pacientes jóvenes con una EAG que presentan una dilatación importante de la aorta ascendente, y que el TAVR no desempeña un papel importante en esta situación. Sin embargo, la necesidad de un RAAC en pacientes de mayor edad, aun en el caso de que su riesgo quirúrgico estimado sea bajo, continúa siendo controvertida. En ausencia de ensayos aleatorizados, los estudios de observación han mostrado una progresión leve de la dilatación de la aorta después de un TAVR tanto en pacientes con una válvula aórtica bicúspide como en los que

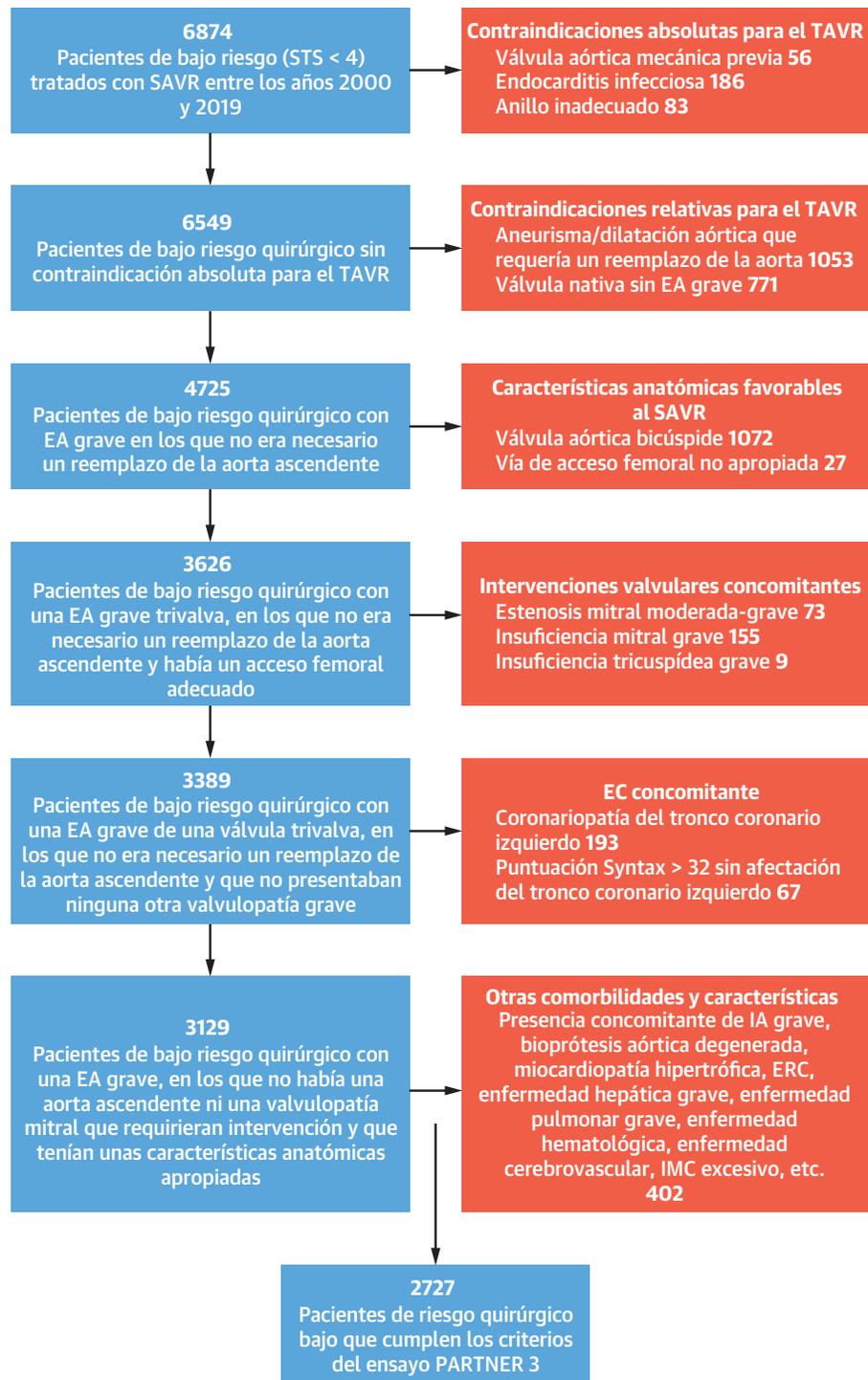
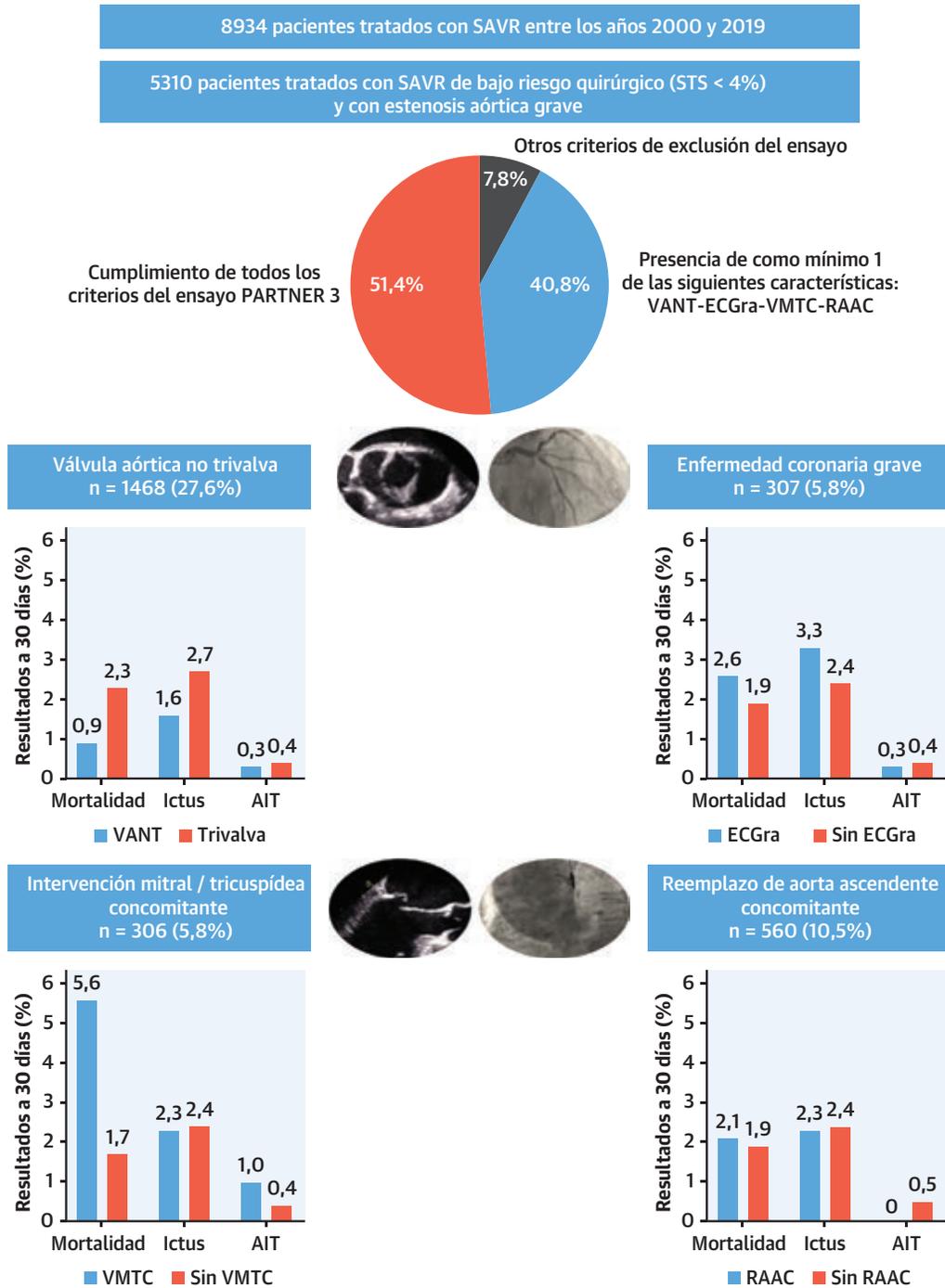
**FIGURA 4. Pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión del ensayo PARTNER 3**

Diagrama de flujo en el que se muestra la cohorte de pacientes de bajo riesgo con EAG que cumplían los criterios de inclusión y exclusión del ensayo PARTNER 3. Tras la aplicación de los criterios establecidos para la selección de los pacientes para el ensayo PARTNER 3, un total de 2727 de los 6874 pacientes iniciales que formaban la cohorte de bajo riesgo habrían cumplido los criterios de inclusión y exclusión para este ensayo aleatorizado de comparación de TAVR frente a SAVR. IA = insuficiencia aórtica; EA = estenosis aórtica; IMC = índice de masa corporal; EC = enfermedad coronaria; ERC = enfermedad renal crónica; PARTNER = *Placement of Aortic Transcatheter Valves*; otras abreviaturas como en la figura 1.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Resultados clínicos tras el reemplazo quirúrgico de válvula aórtica en pacientes de bajo riesgo quirúrgico no aptos para la inclusión en los ensayos aleatorizados de comparación del reemplazo percutáneo con el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica



Alperi, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(2):111-23.

En el **gráfico circular superior** se muestra la prevalencia de pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión del ensayo PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*) 3, según la presencia de los principales criterios clínicos de exclusión evaluados en el presente estudio. Los **histogramas** muestran los resultados a 30 días (mortalidad, ictus y accidente isquémico transitorio) según la presencia de una válvula aórtica no trivalva (**arriba a la izquierda**), una enfermedad coronaria grave (**arriba a la derecha**), una valvulopatía mitral o tricuspídea concomitante (**abajo a la izquierda**) o un reemplazo de aorta ascendente concomitante (**abajo a la derecha**). Los datos se expresan en forma de porcentajes. RAAC = reemplazo de aorta ascendente concomitante; VMTC = valvulopatía mitral/tricuspídea concomitante; VANT = válvula aórtica no trivalva; SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; ECGra = enfermedad coronaria grave; STS = *Society of Thoracic Surgeons*; AIT = accidente isquémico transitorio.

tienen una válvula trivalva, sin que hubiera diferencias entre los grupos (22). Además, los resultados a corto y medio plazo después de un TAVR en pacientes con dilatación de la aorta ascendente fueron positivos, de tal manera que la presencia de una dilatación aórtica no influyó en la supervivencia global (23). Así pues, creemos que en los pacientes de mayor edad (> 70 años) que presentan una dilatación de la aorta ascendente sin complicaciones y que no impide el paso sin peligro de la válvula percutánea, debe contemplarse un enfoque individualizado después de una evaluación cuidadosa del riesgo absoluto y de las alternativas disponibles.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Aunque los datos se obtuvieron de forma prospectiva y se introdujeron en una base de datos específica para el estudio, el análisis fue de carácter retrospectivo. Además, no se abordaron algunas variables que es posible que desempeñaran un papel en el riesgo quirúrgico de los pacientes, como la presencia de fragilidad. Determinadas características anatómicas como la carga de calcio del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo y la idoneidad de la vía de acceso femoral podrían haberse infravalorado dado que no se utilizó de forma sistemática el examen mediante TAC. Sin embargo, dada la experiencia cada vez mayor en el uso del TAVR en pacientes con válvulas que muestran una calcificación intensa, así como en el empleo de vías arteriales percutáneas alternativas (es decir, transcarotídea o transsubclavia), creemos que su efecto en los resultados finales sería probablemente marginal. La evaluación de la idoneidad y la determinación del tamaño del anillo aórtico se realizaron mediante mediciones quirúrgicas directas, y no se evaluó la correlación entre estas mediciones y el tamaño determinado en el TAC. Sin embargo, en estudios previos se ha observado una correlación muy buena entre el tamaño determinado mediante TAC y el medido directamente en la intervención quirúrgica (24). Además, se utilizaron puntuaciones de riesgo actualizadas, y esto puede haber comportado una infravaloración del riesgo quirúrgico real de los pacientes hospitalizados a los que se practicó la operación en los primeros cinco años de nuestro período de inclusión. No obstante, el subanálisis en el que se tuvo en cuenta la fecha de la operación mostró una uniformidad de los resultados principales a lo largo del tiempo. Los resultados de este estudio se obtuvieron en un centro quirúrgico de alto volumen y es posible que no sean extrapolables a otros centros o al conjunto del sistema de salud. Se observó una tendencia a una mayor mortalidad en algunos de los subgrupos (ECGr y RAAC), y las limitaciones del tamaño muestral

pueden habernos impedido observar asociaciones más robustas y significativas. Aunque todos los eventos cerebrovasculares fueron diagnosticados por un neurólogo, no se llevó a cabo una evaluación neurológica sistemática si no había síntomas, y ello puede haber comportado una infravaloración de la incidencia real de episodios de ictus o AIT. Se dispuso de datos relativos a la causa de la muerte en el seguimiento realizado a los 30 días (Suplemento tabla 8) pero no en el seguimiento posterior. Por último, es importante señalar que los resultados obtenidos tras un SAVR pueden no ser aplicables a los observados tras un TAVR en pacientes con características similares.

## CONCLUSIONES

Cerca de la mitad de los pacientes de bajo riesgo con EAG presentaban como mínimo 1 variable clínica que no se hubiera evaluado en los ensayos aleatorizados de comparación del TAVR con el SAVR. En estos casos, el SAVR se asoció a unos resultados similares a los del resto de pacientes de bajo riesgo tratados con SAVR, y la mortalidad observada fue incluso inferior a la estimada por las puntuaciones del riesgo quirúrgico, con la excepción de los pacientes con una valvulopatía mitral o tricuspídea concomitante que mostraron un aumento del riesgo. Estos resultados deberán tenerse en cuenta ante la expansión del TAVR al tratamiento de pacientes de bajo riesgo y la información presentada puede ser útil para la realización de futuros ensayos aleatorizados según variables clínicas específicas, y en particular según la presencia de VANT, VMTC y ECGra.

## DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Los Drs. Alperi y Silva contaron con el apoyo de una subvención de investigación de la Fundación Martín Escudero (Madrid, España). El Dr. Rodés-Cabau ocupa la Cátedra de Investigación "Fondation Famille Jacques Larivière" para el desarrollo de intervenciones para cardiopatías estructurales; y ha recibido subvenciones de investigación para el centro de Edwards Lifesciences y Medtronic. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Josep Rodés-Cabau, Quebec Heart & Lung Institute, Laval University, 2725 chemin Ste-Foy, G1V4G5, Quebec City, Quebec, Canadá. Correo electrónico: josep.rodés@criucpq.ulaval.ca. Twitter: @IUCPQ.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En la práctica clínica, casi la mitad de los pacientes de bajo riesgo con estenosis aórtica grave a los que se practica un SAVR presentan como mínimo 1 característica que motivaría su exclusión de las comparaciones aleatorizadas con el TAVR. Los resultados clínicos son en general mejores que los predichos por las puntuaciones de riesgo quirúrgico, excepto en los pacientes a los que se practican intervenciones concomitantes sobre la válvula tricúspide o la válvula mitral, en los que los eventos adversos son más frecuentes.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Está justificada la realización de nuevos ensayos clínicos más inclusivos, en los que se comparen diversos métodos de intervención en los pacientes con estenosis aórtica grave que presentan válvulas aórticas bicúspides, una enfermedad coronaria grave, una dilatación de la aorta ascendente o una valvulopatía mitral o tricúspidea concomitante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Puri R, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Rodés-Cabau J. Future of transcatheter aortic valve implantation-evolving clinical indications. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:57-65.
2. Kolte D, Vlahakes GJ, Palacios IF, Sakhuja R, Passeri JJ, Inglessis I, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1532-40.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38: 2739-91.
4. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 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 Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e1159-95.
5. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705.
6. Popma JJ, Michael Deeb G, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-15.
7. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364: 2187-98.
8. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017; 376:1321-31.
9. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016; 374:1609-20.
10. Thyregod GH, Ihlemann N, Jørgensen TH, et al. Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the NOTION randomized clinical trial in patients at lower surgical risk. *Circulation* 2019;139:2714-23.
11. Makkar RR, Yoon SH, Leon MB, et al. Association between transcatheter aortic valve replacement for bicuspid vs tricuspid aortic stenosis and mortality or stroke. *JAMA* 2019;321: 2193-202.
12. Waksman R, Craig PE, Torguson R, et al. Transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe bicuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol Interv* 2020;13: 1019-27.
13. Faroux L, Guimaraes L, Wintzer-Wehekind J, et al. Coronary artery disease and transcatheter aortic valve replacement: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:362-72.
14. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
15. Chakravarty T, Sharma R, Abramowitz Y, et al. Outcomes in patients with transcatheter aortic valve replacement and left main stenting. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:951-60.
16. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382: 1395-407.
17. Witberg G, Zusman O, Codner P, Assali A, Kornowski R. Impact of coronary artery revascularization completeness on outcomes of patients with coronary artery disease undergoing transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis of studies using the residual SYNTAX score (synergy between PCI with taxus and cardiac surgery). *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006000.
18. Piérard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J* 2010;31: 2996-3005.
19. Freitas-Ferraz AB, Lerakis S, Barbosa Ribeiro H, et al. Mitral regurgitation in low-flow, low-gradient aortic stenosis patients undergoing TAVR: insights from the TOPAS-TAVI registry. *J Am Coll Cardiol Interv* 2020;13:567-79.
20. Nombela-Franco L, Eltchaninoff H, Zahn R, et al. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis. *Heart* 2015;101: 1395-405.
21. Chiche O, Rodés-Cabau J, Campelo-Parada F, et al. Significant mitral regurgitation in patients undergoing TAVR: mechanisms and imaging variables associated with improvement. *Echocardiography* 2019;36:722-31.
22. He YX, Fan JQ, Zhu QF, et al. Ascending aortic dilatation rate after transcatheter aortic valve replacement in patients with bicuspid and tricuspid aortic stenosis: a multidetector computed tomography follow-up study. *World J Emerg Med* 2019;10:197-204.
23. Rylski B, Szeto WY, Bavaria JE, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with ascending aortic dilatation: safety of the procedure and mid-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:228-33.
24. Tsang W, Bateman MG, Weinert L, et al. Accuracy of aortic annular measurements obtained from three-dimensional echocardiography, CT and MRI: human in vitro and in vivo studies. *Heart* 2012;98:1146-52.

**PALABRAS CLAVE** estenosis aórtica, riesgo quirúrgico bajo, implante percutáneo de válvula aórtica

**APÉNDICE** Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.

## COMENTARIO EDITORIAL



Iris Rodríguez

## El Claroscuro de los pacientes de “Bajo Riesgo” para TAVI En busca de respuestas...

Iris Rodríguez MD, FACC

Desde hace casi 70 años la cirugía de reemplazo valvular aórtico fue el estándar de tratamiento de la estenosis aórtica severa (EAS) sintomática. Han pasado 30 años de los primeros intentos de terapia no invasiva por el Dr. Allain Cribier, desde la valvuloplastia con balón, hasta el desarrollo del Implante Percutáneo de Válvula Aortica (TAVI), realizando el primer implante exitoso en el 2002, técnica que ha revolucionado el tratamiento de estos pacientes. La etiología degenerativa-aterosclerótica-inflamatoria es la más común en países desarrollados, debido a la más alta expectativa de vida. La transición epidemiológica que algunos países de Latinoamérica están comenzando a experimentar hace que se presente un número creciente de pacientes portadores de esta valvulopatía, ya sea sola o asociada a otra condición, presentando un riesgo quirúrgico notablemente alto con la edad. Un 2% de las EAS son congénitas, con particulares características anatómicas (incluyendo la enfermedad de la aorta), haciéndola más compleja para el abordaje endovascular (1, 2).

El tiempo ha respaldado los buenos resultados de no inferioridad y de superioridad, en el amplio espectro de pacientes que va del bajo al alto riesgo, logrado a través de estudios clínicos experimentales, prospectivos, controlados, aleatorizados, multicéntricos, observacionales y series de casos (1, 3).

EVOLUT y PARTNER 3, han marcado el inicio de la extensión de la indicación del TAVI a pacientes de bajo riesgo con EAS<sup>4,5,6</sup>. Sin embargo, hay subgrupos importantes de pacientes con EAS de bajo riesgo que no se han evaluado en estudios aleatorizados.

¿Pero los pacientes de bajo riesgo NO ALEATORIZADOS por criterios de exclusión podrían también beneficiarse de esta innovadora técnica?

El estudio observacional de Alperi et al.<sup>2</sup> publicado recientemente en JACC, evalúa la presencia de 4 variables clínicas en pacientes de bajo riesgo con EAS (STS < 4), que fueron llevados a cirugía entre enero de 2,000 y enero de 2,019 en un solo centro quirúrgico en Canadá, y que fueron excluidos de los estudios aleatorizados de TAVI vs reemplazo valvular aórtico.

De los 8,934 pacientes con EAS, 6,672 pacientes (78.4%), fueron de bajo riesgo y 2,165 pacientes (40.8%), tuvieron por lo menos una de 4 variables que los excluyó de los estudios. Se dividió a los pacientes de la siguiente manera: válvula aórtica no tricúspide (VANT bicúspide o unicúspide), enfermedad arterial coronaria grave (EAC), reemplazo aórtico ascendente concomi-

tante (RAAC) y valvulopatía mitral/ tricúspide concomitante (VMTC) (2). 1468 pacientes tenían VANT (27%), 307 pacientes, EAC (5.8%), 306 pacientes VMTC (5.8%) y 560 pacientes RAAC (10.6%) (2). La edad media de los participantes del ensayo fue de 68 +11 años, y la puntuación promedio del STS fue de 1.94 +- 0.86 y de EuroSCORE de 3.10 +- 2.54%.

El análisis retrospectivo demostró una mortalidad menor a 30 días en el grupo de VANT, mientras que el grupo de VMTC la tasa de mortalidad fue más alta. La estratificación de riesgo se calculó por STS y EuroSCORE de forma retrospectiva. Todos los pacientes, excepto los que recibieron intervenciones de VMTC, tuvieron una tasa de mortalidad similar o inferior a la estimada por la puntuación STS (2).

Estos hallazgos sugieren que el riesgo en pacientes con enfermedad valvular puede ser subestimado y que el paciente de “bajo riesgo” no necesariamente lo sea. Basados en la evidencia, considero necesaria la construcción de modelos de estratificación, locales, específicos para enfermedad valvular, que puedan ser calibrados y que tomen en cuenta variables de comorbilidad que determinen mejor el riesgo quirúrgico individual.

Con respecto a la tasa de accidentes cerebrovasculares, esta fue del 2.4% sin diferencia significativa comparada con otros grupos. Todos los pacientes con síntomas neurológicos fueron evaluados por un neurólogo, realizando estudios de imagen (TAC y/o RMN) para demostrar la lesión cerebral en los pacientes que presentaron síntomas por más de 24 horas, si la duración fue menor de 24 horas, se definió como ataque isquémico transitorio (AIT). El seguimiento en el tiempo puede darnos cifras más reales de esta complicación.

La válvula aórtica no tricúspide (VANT), una variable excluida, tuvo la mayor representación en el estudio de Alperi et al. (2). Algo importante de resaltar de este estudio es que la anatomía de la válvula y la posible aortopatía asociada, presente en el 25 % de los pacientes, no fue evaluada mediante técnicas de imagen. La variabilidad anatómica de las VANT podría limitar el uso del TAVI en ciertos pacientes, en donde si bien no está contraindicada, constituye un reto técnico.

La calcificación severa puede determinar asimetría en la expansión del TAVI que conduce a lesión la raíz aórtica u oclusión coronaria, además de insuficiencia paravalvular, aumentando la mortalidad en el tiempo y disminuyendo la durabilidad, aspectos sumamente importantes, principalmente en pacientes jóvenes.

Es fundamental la evaluación sistemática de la aorta y el sistema iliofemoral mediante estudios de imagen más precisos, pudiendo cambiar el rumbo de decisión terapéutica. En este grupo especial de pacientes más jóvenes, en donde la posibilidad de reintervención es alta por la mayor expectativa de vida, la durabilidad de la válvula percutánea es una pregunta que no se ha terminado de responder. Se han reportado resultados de baja degeneración valvular a 5 años y se está en espera de resultados a 10 años de seguimiento (7).

De los 2,165 pacientes del estudio de Alperi et al. (2) el 5.8% fue llevado a cirugía por enfermedad coronaria severa asociada. Otro grupo más excluido de los ensayos controlados. El abordaje de EAC en pacientes con EAS es una consideración importante a la hora de decidir las estrategias de tratamiento.

Sin embargo, como premisa, en los pacientes más jóvenes de bajo riesgo, el objetivo debe ser la revascularización completa de la EAC significativa, incluida la enfermedad del tronco común, descendente anterior proximal y enfermedad trivascular. Es de considerar que la probabilidad de EAC severa incluyendo enfermedad de tronco, es superior a mayor edad, siendo en estos casos la cirugía el tratamiento de elección.

Se utilizó la puntuación de SINTAX, que toma en cuenta factores anatómicos y clínicos para decidir: entre angioplastia y la revascularización quirúrgica. Una puntuación de SYNTAX alta (>23) y la enfermedad de tronco favorecen la cirugía de revascularización. Pacientes con puntuaciones de SYNTAX bajas (<23) se benefician con ambas técnicas. En los pacientes randomizados de bajo riesgo la enfermedad coronaria disminuyó en tanto disminuyó el riesgo global del paciente. La decisión de TAVI en estos pacientes debe ser muy bien analizada por el equipo cardiaco a cargo, considerando que los accesos a los ostium coronarios post TAVI puede ser un problema serio en ciertas anatomías y en diferentes tipos de válvulas (8, 9).

Con respecto al grupo de paciente excluidos con reemplazo de aorta ascendente concomitante (RAAC), no hubo diferencias en la mortalidad a 30 días en los pacientes con o sin esta condición (2). En este estudio, las características del anillo aórtico, así como del acceso iliofemoral no fueron medidos por imagen tridimensional ni por TAC como se sugirió en el estudio aleatorizado PARTNER 3, donde el cirujano cardiotorácico midió in vivo las dimensiones del anillo aórtico. Es importante recalcar que el 30% de los pacientes con RAAC fueron menores de 50 años y sólo un 5% mayores de 70,

lo que evidencia que la aortopatía es común en pacientes con EA, principalmente en la etiología congénita, desde la coartación aórtica, hasta la dilatación y aneurisma de la misma. En estudios observacionales se ha demostrado una tasa de progresión lenta (menos de 3 mm/año), pero las complicaciones por aneurisma (diámetro mayor a 50mm), tienen muy alta tasa de mortalidad, aspectos que pueden ser determinantes en el tipo de abordaje de elección, cirugía en más jóvenes vrs. TAVI en paciente mayor.

La decisión de uno y otro procedimiento aún es controvertida, siendo desde la evaluación inicial, imprescindible el uso técnicas de imagen, en el seguimiento y la decisión de la alternativa terapéutica ideal en EAS y enfermedad de la aorta.

El último grupo analizado en el estudio es el más complejo (2). La CMTA representó el 5.8% de los pacientes excluidos, considerando que el status de riesgo en pacientes con esta condición pasó a riesgo moderado o alto, grupo en que se superó el riesgo de mortalidad (5.9%) del estimado por STS o EuroSCORE II en plástia o reemplazo valvular:

La capacidad de tratar todo a la vez hace que la cirugía sea la terapia preferida en pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, no todas las enfermedades mitral y tricúspide son iguales, existiendo diferencias importantes entre la insuficiencia mitral por enfermedad degenerativa y la funcional. Particularmente la TAVI puede ser una alternativa en IM (insuficiencia mitral funcional), con resultados ya reportados de pacientes no controlados en los que hubo mejoría después del procedimiento hasta de un 50% (10).

Las nuevas posibilidades de tratamiento transcatheter de la válvula mitral y tricúspide, ya han comenzado a evaluarse y podrían mejorar el pronóstico de los pacientes EAS y estas valvulopatías asociadas (11, 12).

La construcción de tablas de riesgo específico para enfermedad valvular es cada vez más necesaria, para la mejor estratificación de los pacientes.

La cirugía de reemplazo valvular aórtico aún es el tratamiento de elección en los pacientes con EAS sintomática. Estudios como éste, con adecuados diseños metodológicos, soportan la evidencia para ampliar la indicación de esta alternativa no invasiva, encienden alarmas de investigación en subgrupos de pacientes bien definidos, con mejoría en los diseños de los dispositivos y del perfeccionamiento de la técnica, dando al equipo médico, los argumentos necesarios para la selección adecuada del paciente en presencia de características que no los hacen elegibles para TAVI.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002; 106:3006-8.
2. Alperi A, Voisine P, Kalavrouziotis D et al. Aortic valve replacement in low-risk patients with severe aortic stenosis outside randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:111-23
3. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. 3rd. ed. New York (NY) Springer-Verlag; 1998.
4. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, y cols.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk. *N Engl J Med* 2019; 380:1695-1705
5. Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, et al, on behalf of the PARTNER 3 investigators. Heart Status After Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients with Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:2833-42
6. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019; 380:1695-1705.
7. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 22;55 (25):2789-800.
8. Neumann F-J, Sousa Uva M, Ahlsson A, et al. Five-year outcome guidelines on myocardial revascularization. *Our Heart J* 2019; 40:87-165.
9. Popma, JJ, Deel GM, Ykubov SJ, et al., on behalf of the Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low- Risk Patients, *N Eng J Med* 2019; 380:1706-15
10. Nímbela-Franco L, Ettchaninoff H, Zahn R. Et al. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve: a meta-analysis. *Heart* 2015; 101:1395-405
11. Dariusz Dudek, The beginning of a new era in the field of percutaneous valvular interventions (PARTNER 3 and Evolut Low Risk trials), *Cardiovascular Research*, Volume 115, Issue 11, 1 September 2019, Pages e105-e106
12. Thomas F Lüscher, MD, FESC, From TAVI to tricuspid clipping: fine-tuning the management of valvular heart disease, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 20, 21 May 2020, Pages 1863-1866

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Estratificación del riesgo en pacientes que han sobrevivido a una parada cardiaca en los que se contempla realizar una coronariografía



Ahmed A. Harhash, MD,<sup>a,b</sup> Teresa L. May, DO,<sup>c</sup> Chiu-Hsieh Hsu, PhD,<sup>d</sup> Sachin Agarwal, MD,<sup>e</sup> David B. Seder, MD,<sup>c</sup> Michael R. Mooney, MD,<sup>f</sup> Nainesh Patel, MD,<sup>g</sup> John McPherson, MD,<sup>h</sup> Paul McMullan, MD,<sup>i</sup> Richard Riker, MD,<sup>c</sup> Eldar Soreide, MD, PhD,<sup>j</sup> Karen G. Hirsch, MD,<sup>k</sup> Pascal Stammet, MD, PhD,<sup>l</sup> Alison Dupont, MD,<sup>m</sup> Sten Rubertsson, MD, PhD,<sup>n</sup> Hans Friberg, MD, PhD,<sup>o</sup> Niklas Nielsen, MD, PhD,<sup>o</sup> Tanveer Rab, MD,<sup>p</sup> Karl B. Kern, MD<sup>a</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** El *Interventional Council* del *American College of Cardiology* publicó unas recomendaciones de consenso para facilitar la identificación de los pacientes reanimados de una parada cardiaca que tenían unas características clínicas desfavorables en los que era improbable que las intervenciones invasivas mejoraran la supervivencia.

**OBJETIVOS** Este estudio tuvo como objetivo identificar cuántas características desfavorables son necesarias para que haya un empeoramiento significativo del pronóstico y cuáles de ellas tienen mayor repercusión en la predicción del pronóstico.

**MÉTODOS** Analizamos la repercusión individual de cada una de las "características desfavorables" propuestas en la supervivencia hasta el alta hospitalaria utilizando los datos del registro INTCAR (*International Cardiac Arrest Registry*). Se realizó una regresión logística para evaluar la asociación de esas características desfavorables con una mala evolución clínica.

**RESULTADOS** Se obtuvieron datos relativos a siete características desfavorables (de un total de 10) en 2508 pacientes reanimados con éxito tras sufrir una parada cardiaca (la reanimación cardiopulmonar en curso y la etiología no cardiaca fueron criterios de exclusión en nuestro registro). Se utilizó la enfermedad renal crónica en lugar de la enfermedad renal terminal. En total, el 39% de los pacientes sobrevivieron hasta el alta hospitalaria. Los valores de *odds ratio* (OR) de la supervivencia hasta el alta hospitalaria para cada una de las características desfavorables fueron los siguientes: edad > 85 años OR: 0,30 (IC del 95%: 0,15 a 0,61), tiempo hasta el RCE > 30 min OR: 0,30 (IC del 95%: 0,23 a 0,39), ritmo no desfibrilable OR: 0,39 (IC del 95%: 0,29 a 0,54), ausencia de reanimación cardiopulmonar aplicada por transeúntes OR: 0,49 (IC del 95%: 0,38 a 0,64), lactato > 7 mmol/l OR: 0,50 (IC del 95%: 0,40 a 0,63), parada cardiaca no presenciada OR: 0,58 (IC del 95%: 0,44 a 0,78), pH < 7,2 OR: 0,78 (IC del 95%: 0,63 a 0,98) y enfermedad renal crónica OR: 0,96 (IC del 95%: 0,70 a 1,33). La presencia de 3 o más de las características desfavorables predecía una supervivencia < 40%. La presencia conjunta de los 3 factores de riesgo más potentes (edad > 85 años, tiempo hasta el RCE > 30 min y ausencia de taquicardia ventricular/fibrilación ventricular) o la de ≥ 6 características desfavorables predecían una probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria ≤ 10%.

**CONCLUSIONES** Los pacientes reanimados con éxito tras una parada cardiaca que presentan 6 o más características desfavorables presentan un mal pronóstico a largo plazo. En estos pacientes parece razonable retrasar o incluso renunciar a la realización de intervenciones invasivas. (J Am Coll Cardiol 2021;77:360-71) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

La parada cardíaca se asocia a una mortalidad sustancial. La tasa global de supervivencia tras una parada cardíaca extrahospitalaria (PCEH) es de un 10% (1). El infarto agudo de miocardio es una causa frecuente de PCEH y en más de la mitad de los pacientes que sobreviven a una parada cardíaca se identifica como mínimo 1 lesión coronaria responsable (2). Incluso en los pacientes que son reanimados inicialmente, la tasa de supervivencia hasta el alta hospitalaria ha sido desalentadora, de aproximadamente un 25%, en los estudios realizados hasta el momento (3). La observación de que la mayoría de los pacientes (75%) en los que se consigue inicialmente un restablecimiento de la circulación espontánea fallecían en el hospital marcó el inicio de una nueva era de asistencia agresiva tras la reanimación, con el empleo de la terapia de temperatura dirigida (TTD) (hipotermia terapéutica) y la coronariografía (CG) e intervención coronaria percutánea (ICP) si procedía (4). La mejora de la asistencia posterior a la parada cardíaca y las intervenciones invasivas han doblado la tasa de supervivencia hasta el alta hospitalaria que ha pasado a ser del 50% (5,6). Sin embargo, la presencia de ciertas características desfavorables tras la reanimación reduce la probabilidad de una buena evolución hasta un nivel muy bajo.

Por ello, el *Interventional Council* del *American College of Cardiology* (ACC) publicó en 2015 un algoritmo de tratamiento elaborado por consenso para el triaje de los pacientes en coma que han sobrevivido a una parada cardíaca para la activación de emergencia del laboratorio de cateterismo cardíaco basándose en 10 características desfavorables de la reanimación. Estas características fueron las siguientes: parada cardíaca no presenciada, ritmo inicial distinto de la fibrilación ventricular (FV), ausencia de reanimación cardiopulmonar (RCP) aplicada por transeúntes, > 30 min entre el colapso y el restablecimiento de la circulación espontánea (tiempo hasta el RCE), RCP en marcha, pH < 7,2, lactato > 7 mmol/l, edad > 85 años, enfermedad renal terminal y etiología no cardíaca (7). Se sugirió que la presencia de “múltiples características desfavorables” podía predecir una mala evolución, con o sin la asistencia

cardíaca avanzada. El algoritmo inicial se diseñó para facilitar la identificación de los pacientes con una baja probabilidad de supervivencia en los que es posible que la aplicación de otros tratamientos adicionales no aporte un valor adicional relevante, y dejaba en manos del profesional la ponderación de los riesgos y beneficios antes de decidir aplicar un tratamiento invasivo. Sin embargo, hasta el momento no se ha descrito ni el orden de importancia de estos factores de riesgo ni el umbral del número de factores de riesgo que limita el beneficio que puede obtenerse con una intervención invasiva.

El algoritmo de tratamiento del ACC no se ha evaluado posteriormente en una cohorte amplia de pacientes que hayan sobrevivido a una parada cardíaca. Para el cardiólogo intervencionista y para el intensivista continúa sin estar claro en la práctica clínica cuáles son las características desfavorables concretas que comportan un peor pronóstico o cuántas de ellas deben darse antes de adoptar un enfoque conservador respecto a las intervenciones coronarias en la población de pacientes a los que se ha reanimado de una parada cardíaca.

Hemos aplicado retrospectivamente el algoritmo de triaje propuesto para la coronariografía tras la reanimación en la población del amplio registro INTCAR (*International Cardiac Arrest Registry*). El objetivo fue examinar si las características desfavorables identificadas mediante el algoritmo posterior a la reanimación del ACC presentan una asociación igual con la evolución desfavorable o si algunas de ellas pueden tener un valor pronóstico superior al de las demás. Elaboramos también un instrumento de predicción para facilitar el triaje inicial respecto a la utilidad de una coronariografía urgente tras una parada cardíaca.

## MÉTODOS

Utilizamos el conjunto de datos del registro INTCAR 2.0 entre los años 2007 y 2017. El INTCAR 2.0 es un registro voluntario, de base hospitalaria, de pacientes consecutivos con parada cardíaca (tanto intrahospitalaria como

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**CPC** = categoría de función cerebral (*cerebral performance category*)

**ERC** = enfermedad renal crónica

**ERT** = enfermedad renal terminal

**FV** = fibrilación ventricular

**ICP** = intervención coronaria percutánea

**PCEH** = parada cardíaca extrahospitalaria

**RCE** = restablecimiento de la circulación espontánea

**STE** = segmento ST elevado

**TV** = taquicardia ventricular

<sup>a</sup>University of Arizona Sarver Heart Center, Tucson, Arizona, Estados Unidos; <sup>b</sup>University of Vermont, Burlington, Vermont, Estados Unidos; <sup>c</sup>Maine Medical Center, Portland, Maine, Estados Unidos; <sup>d</sup>University of Arizona College of Public Health, Tucson, Arizona, Estados Unidos; <sup>e</sup>Columbia University, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; <sup>f</sup>Minneapolis Heart Institute, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; <sup>g</sup>Lehigh Valley Medical Center, Lehigh, Pensilvania, Estados Unidos; <sup>h</sup>Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, Estados Unidos; <sup>i</sup>St. Thomas Heart, Nashville, Tennessee, Estados Unidos; <sup>j</sup>Stavanger University Hospital, Stavanger, Noruega; <sup>k</sup>Stanford University, Stanford, California, Estados Unidos; <sup>l</sup>National Fire and Rescue Corps, Luxemburgo, Luxemburgo; <sup>m</sup>Northside Hospital, Lawrenceville, Georgia, Estados Unidos; <sup>n</sup>Uppsala University, Uppsala, Suecia; <sup>o</sup>Lund University, Helsingborg, Suecia; y la <sup>p</sup>Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, Estados Unidos.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 7 de octubre de 2020; original revisado recibido el 12 de noviembre de 2020, aceptado el 16 de noviembre de 2020.

extrahospitalaria) ingresados en centros de parada cardiaca de gran volumen de Estados Unidos y del Norte de Europa. El registro utiliza una desidentificación de los pacientes y exige la aprobación por parte del comité de ética de investigación local. Los datos desidentificados se introducen de manera prospectiva y retrospectiva en el servidor *online*; se realiza un mantenimiento local de la calidad que es responsabilidad del IP local. En el registro, los datos son evaluados de manera sistemática en cuanto a su consistencia interna y validez, y se eliminan los casos en los que hay discrepancias que no pueden reconciliarse. La base de datos del registro INTCAR 2.0 (introducida en 2011 tras una revisión y actualización de la base de datos original) refleja unas prácticas clínicas más modernas que las de la versión 1.0 (2006 a 2011), y refleja mejor los patrones actuales de asistencia tras la reanimación. Además, es igual de representativo de los pacientes europeos y estadounidenses, lo cual hace que sea una muestra realmente internacional. No todos los centros participaron durante todo el período de tiempo del registro. Muchos centros introdujeron pacientes durante una parte del período de obtención de los datos, pero interrumpieron esa introducción de pacientes cuando dejaron de poder cumplir el criterio de participación de introducir todos los pacientes consecutivos en el registro (es decir, empezaron a incluir pacientes de este tipo en ensayos clínicos aleatorizados, como el ensayo TTM [8]). Algunos centros se incorporaron al registro INTCAR hacia el final de nuestro período de estudio (2007 a 2017).

Esta base de datos contiene las características de los pacientes y los resultados de la asistencia tras la reanimación de la parada cardiaca. La base de datos tiene unas características únicas por cuanto incluye a pacientes en coma que fueron reanimados con éxito de una parada cardiaca, con información sobre los tratamientos y resultados después de la parada. Consta de 143 datos puntuales entre los que se encuentran las características demográficas, los trastornos previos a la parada cardiaca, las características de la reanimación, los tratamientos posteriores a la reanimación (desfibrilación, terapia de temperatura dirigida, coronariografía, revascularización) y los resultados (supervivencia hasta el alta hospitalaria, recuperación neurológica, resultado funcional tardío tras el alta hospitalaria). En total, en la base de datos del registro INTCAR se dispuso de 7 de los 10 factores del algoritmo de tratamiento del ACC (7). Tanto el hecho que hubiera medidas de RCP en curso como las causas no cardiacas de parada cardiaca fueron criterios de exclusión para el registro INTCAR; por consiguiente no se incluyeron en la base de datos y no pudimos evaluarlas en este análisis (9-13). La presencia de una enfermedad renal terminal (ERT) no se incluyó en el registro INTCAR, pero sí se incluyó la enfermedad renal crónica (ERC), por lo que se utilizó este criterio como octavo factor en lugar de la ERT para el

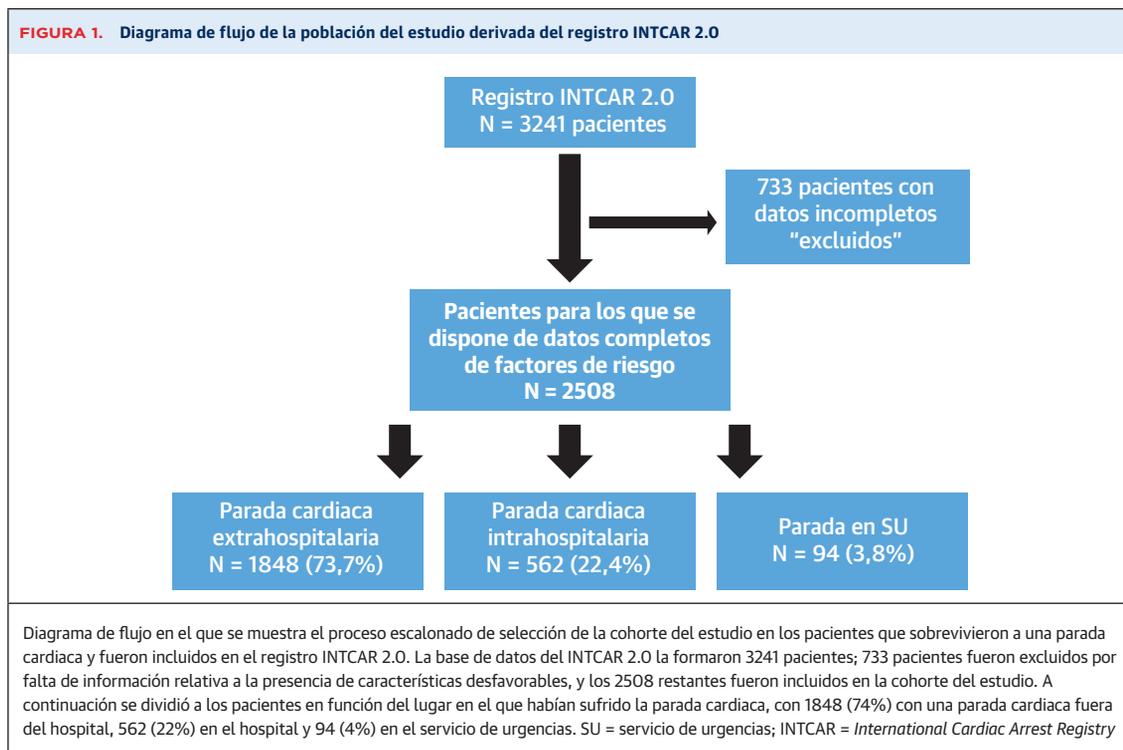
análisis. La recogida de los datos y la participación en el registro INTCAR fueron aprobadas por el comité de ética de investigación de cada centro, el comité de dirección del INTCAR aprobó este proyecto basado en el registro e iniciado por los investigadores. Los datos de todos los pacientes se desidentificaron al introducirlos en la base de datos. El estudio fue examinado por el comité de ética de investigación de la University of Arizona, y dado su carácter observacional y la desidentificación de los datos de los sujetos obtuvo su aprobación. El análisis de los datos se realizó en la University of Arizona.

Se analizó la asociación de cada una de las características desfavorables con la supervivencia hasta el alta hospitalaria (con un ajuste respecto a las demás características identificadas, el sexo, los trastornos previos a la parada cardiaca y las intervenciones terapéuticas aplicadas). Se examinaron las combinaciones de estas características que predecían una tasa de supervivencia hasta el alta hospitalaria del 40% (que era el porcentaje medio existente en los pacientes reanimados con éxito del registro INTCAR) y las que predecían una tasa de supervivencia hasta el alta hospitalaria del 10% (una reducción notable respecto a la tasa esperada del 40%). El objetivo principal fue evaluar la asociación de cada una de las características desfavorables de manera independiente y en diversas combinaciones con la supervivencia hasta el alta hospitalaria. La supervivencia con un buen estado neurológico fue un criterio de valoración secundario (el estado neurológico se evaluó con el empleo de la categoría de función cerebral (CPC, *Cerebral Performance Category*). El buen resultado neurológico se definió como una puntuación de CPC de 1 (normal) o 2 (deterioro funcional leve o moderado, pero el paciente es independiente), y el mal resultado neurológico se definió como una puntuación de CPC de 3 a 5, en la que una CPC de 3 indica un paciente consciente con una discapacidad neurológica grave y dependencia, una CPC de 4 corresponde a coma o estado vegetativo y una CPC de 5 indica la muerte.

Se incluyó en el registro a todos los pacientes de edad igual o superior a 18 años que sobrevivieron al ingreso en el hospital y se encontraban en un estado comatoso tras una parada cardiaca. La mayor parte de los pacientes incluidos en el análisis fueron tratados con terapia de temperatura dirigida con un objetivo de temperatura central de 32 °C a 34 °C mantenida durante 24 horas tras el restablecimiento de la circulación espontánea.

A continuación, siguiendo el algoritmo de tratamiento del ACC, se dividió a los pacientes en 2 grupos en función de los signos electrocardiográficos de presencia o no de un segmento ST elevado (STE) después de la reanimación.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Se incluyó a los pacientes que sobrevivieron a una parada cardiaca, algunos de los cuales pero no todos fueron examinados con una coronariografía, y a continuación se subdividieron en 2 grupos



(con o sin STE) en función de lo indicado por el ECG obtenido tras la reanimación. Se describieron las características de estos 2 grupos presentando los valores de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y los de media  $\pm$  DE para las variables continuas. Se aplicó la prueba exacta de Fisher y la prueba de t de Student para 2 muestras independientes con varianzas desiguales para la comparación de los resultados de variables cualitativas y continuas, respectivamente. Se examinó la influencia de cada una de las características de la reanimación desfavorables de forma individual, sin ajustar y con un ajuste para los otros 7 factores de riesgo identificados, el sexo, el estado previo a la parada cardíaca (comorbilidades, estado de CPC inicial) y las intervenciones terapéuticas aplicadas (desfibrilación, coronariografía y revascularización). Se utilizaron análisis de regresión logística univariantes y multivariantes para identificar la significación estadística de cada criterio desfavorable respecto a los parámetros de valoración del resultado antes mencionados. Se presentaron los valores de *odds ratio* y el estadígrafo de concordancia para evaluar la asociación de cada uno de los factores con la supervivencia hasta el alta hospitalaria.

Con objeto de mejorar la aplicabilidad de nuestros resultados y crear un instrumento simplificado para facilitar al personal de emergencias el triaje de los pacientes que sobrevivían a una parada cardíaca, elaboramos un modelo de predicción para la supervivencia hasta el alta hospitalaria basado en las 8 características desfavorables

identificadas en nuestra cohorte, mediante el empleo de una regresión logística univariante y multivariante. A continuación calculamos los resultados de múltiples combinaciones de características en la predicción fiable de un umbral de supervivencia predeterminado. Evaluamos 2 umbrales diferentes: una probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria del 40% ya que ello corresponde a la supervivencia media esperada hasta el alta de los pacientes que alcanzaron inicialmente un restablecimiento de la circulación espontánea, y una probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria del 10%, que refleja una reducción drástica de la supervivencia hasta el alta esperada en esta población de pacientes. Por último, hemos realizado una validación interna de nuestra base de datos en 500 remuestreos y hemos generado el gráfico de calibración, así como una comparación del riesgo observado con el riesgo predicho. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y el nivel de significación estadística se fijó en el 5%. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos).

## RESULTADOS

**CARACTERÍSTICAS INICIALES.** La base de datos INTCAR 2.0 consta de 3241 pacientes recuperados de una parada cardíaca entre los años 2007 y 2017. En un total de 733 pacientes faltaban datos relativos a los 8 factores de riesgo de interés, por lo que se les excluyó (figura 1).

**TABLA 1. Resumen de las características de todos los pacientes (n = 2508\*)**

Edad, años	62,1 ± 15,7
> 85 años	98 (3,9)
Hombres	1679 (67,0)
PCEH	1848 (73,7)
Tiempo hasta el RCE, min	25 ± 19
> 30 min	671 (26,7)
Lactato, mmol/l	7,4 ± 6,5
> 7 mmol/l	1124 (44,8)
pH	7,2 ± 0,2
< 7,2	1205 (48,0)
Enfermedades previas a la parada	
Previamente sano	423 (16,9)
EC	446 (17,8)
ICC	478 (19,1)
Arritmia	402 (16,0)
ERC	363 (14,5)
DMID	314 (12,5)
Hepatopatía	83 (3,3)
ECV	252 (10,0)
EVP	204 (8,1)
EPOC	426 (17,0)
Obesidad	281 (11,2)
DMNID	359 (14,3)
Hipertensión	1194 (47,6)
Deterioro cognitivo	133 (5,3)
Tumor sólido	210 (8,4)
Cáncer	246 (9,8)
Enfermedad neurológica	373 (14,9)
CPC previa a la parada	2448
1	2029 (82,9)
2	259 (10,6)
3	156 (6,4)
4	4 (0,2)
Parada cardiaca presenciada	2004 (79,9)
RCP aplicada por transeúntes	1887 (75,2)
Ritmo inicial	
TV/FV	1027 (41,0)
AESP/asistolia	1373 (54,7)
Desconocido	108 (4,3)
STE	455/2350 (19,4)
Tratamientos	
Desfibrilación	1294/2463 (52,5)
Uso de TTD	2508/2442 (84,3)
CG	1022/2365 (43,2)
ICP	519/2420 (21,5)
CABG	44/2357 (1,9)
Revascularización (ICP o CABG)	555/2431 (22,8)
Resultado	
Supervivencia al alta	976/2485 (39,3)
CPC de 1 o 2 al alta de los supervivientes	756/2485 (30,4)

Los valores corresponden a media ± DE, n o n/N (%). \*Se excluyó a los pacientes con falta de datos para los 8 factores de riesgo identificados.

CABG = cirugía de revascularización coronaria; EC = enfermedad coronaria; CG = coronariografía; ICC = insuficiencia cardiaca congestiva; ERC = enfermedad renal crónica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CPC = categoría de función cerebral (*Cerebral Performance Category*); RCP = reanimación cardiopulmonar; ECV = enfermedad cerebrovascular; DMID = diabetes insulino dependiente; DMNID = diabetes no insulino dependiente; PCEH = parada cardiaca extrahospitalaria; ICP = intervención coronaria percutánea; AESP = actividad eléctrica sin pulso; EVP = enfermedad vascular periférica; RCE = restablecimiento de la circulación espontánea; STE = segmento ST elevado; TTD = tratamiento de temperatura dirigida (hipotermia terapéutica); TV/FV = taquicardia ventricular/fibrilación ventricular.

Así pues, se analizó en este estudio a un total de 2508 pacientes en estado comatoso tras una parada cardiaca, que incluían 1679 (67%) hombres, 1848 (73,7%) con PCEH, 1027 (41%) con parada cardiaca con fibrilación ventricular y 2442 (84%) que fueron tratados con TTD. En total, el 39% de estos pacientes reanimados con éxito de una parada cardiaca sobrevivieron hasta el alta hospitalaria. Se identificaron las características desfavorables de estos pacientes. Un total del 20% (n = 504) habían sufrido una parada cardiaca no presenciada, un 55% (n = 1373) habían tenido un ritmo cardiaco inicial no desfibrilable en la parada cardiaca, en un 25% (n = 621) no había habido una RCP aplicada por transeúntes, y en el 27% (n = 671) habían transcurrido > 30 min hasta el RCE, mientras que un 48% (n = 1205) habían tenido un pH inicial < 7,2, un 45% (n = 1124) habían tenido un lactato > 7 mmol/l, un 4% (n = 98) tenían más de 85 años de edad y un 14% (n = 363) tenían antecedentes de ERC.

En la electrocardiografía posterior a la parada cardiaca se identificaron 455 pacientes (19%) con un STE. Se realizó una coronariografía en 1022 (43%) pacientes, y a 555 (23%) se les practicó una revascularización (ICP en 519 [21%] y cirugía de *bypass* arterial coronario en 44 [2%]). Se alcanzó la supervivencia hasta el alta hospitalaria en 976 (39%), mientras que se observó una buena recuperación neurológica (CPC 1 o 2) en el momento del alta hospitalaria en 756 (77%) de los pacientes supervivientes. En la **tabla 1** se muestran los parámetros demográficos y las características de la reanimación en el conjunto de la cohorte.

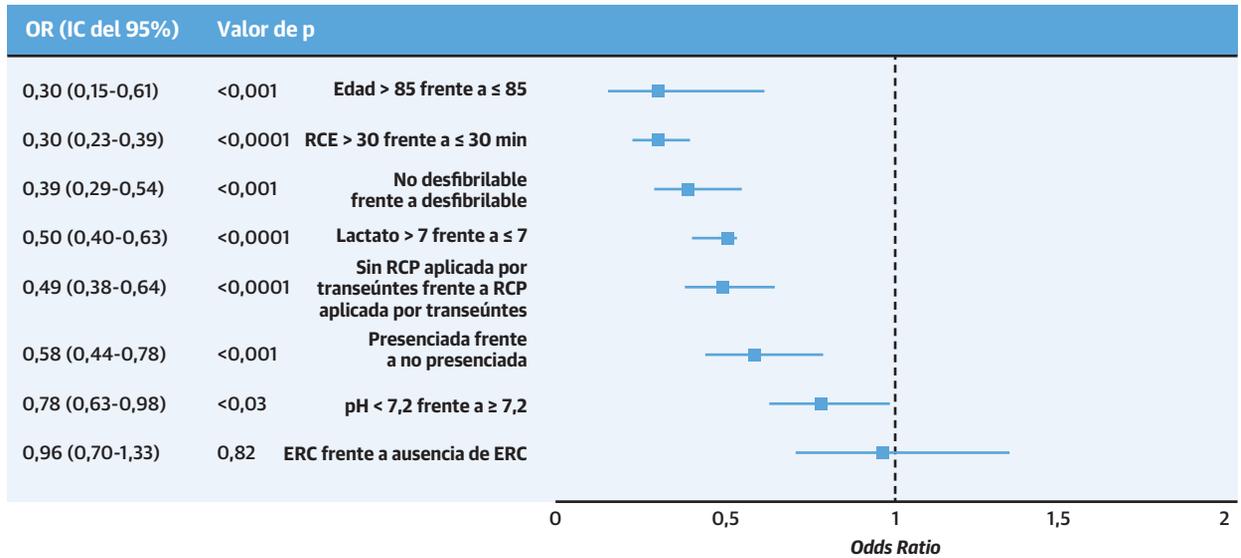
#### **INFLUENCIA DE CADA UNA DE LAS CARACTERÍSTICAS DESFAVORABLES EN LA SUPERVIVENCIA HASTA EL ALTA HOSPITALARIA.**

La presencia de cualquiera de las 8 características desfavorables tras el RCE predijo la supervivencia hasta el alta hospitalaria al evaluarlas de manera individual. Al introducir un ajuste en la evaluación respecto a los demás factores de riesgo, todas ellas, excepto la ERC continuaron siendo predictores potentes de una reducción de la supervivencia. La asociación de cada característica (ajustada para las demás características de riesgo y para los tratamientos aplicados) con la supervivencia hasta el alta hospitalaria, de la más predictiva a la menos predictiva, se muestra en la **figura 2A**. El examen de la asociación de estas características con la supervivencia con un resultado neurológico favorable (CPC de 1 o 2) confirmó unos resultados similares, con la excepción de la capacidad predictiva del pH (**figura 2B**).

**ESTABLECIMIENTO DEL “PUNTO DE INFLEXIÓN”: MODELO DE PREDICCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA HASTA EL ALTA HOSPITALARIA EN FUNCIÓN DE LOS 8 FACTORES DE RIESGO IDENTIFICADOS.** El tiempo hasta el RCE > 30 min, la edad > 85 años y un ritmo de presentación distinto de la taquicardia ventricular (TV)/FV fueron

**FIGURA 2.** Importancia de cada una de las características desfavorables para la supervivencia hasta el alta hospitalaria y la función neurológica favorable al alta

**A**



**B**

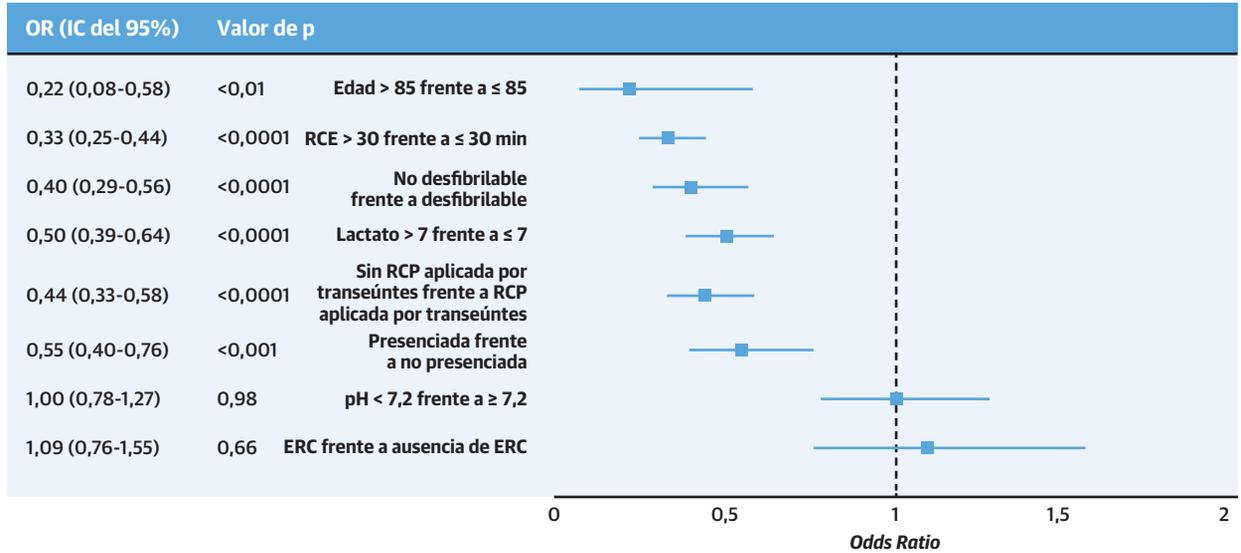
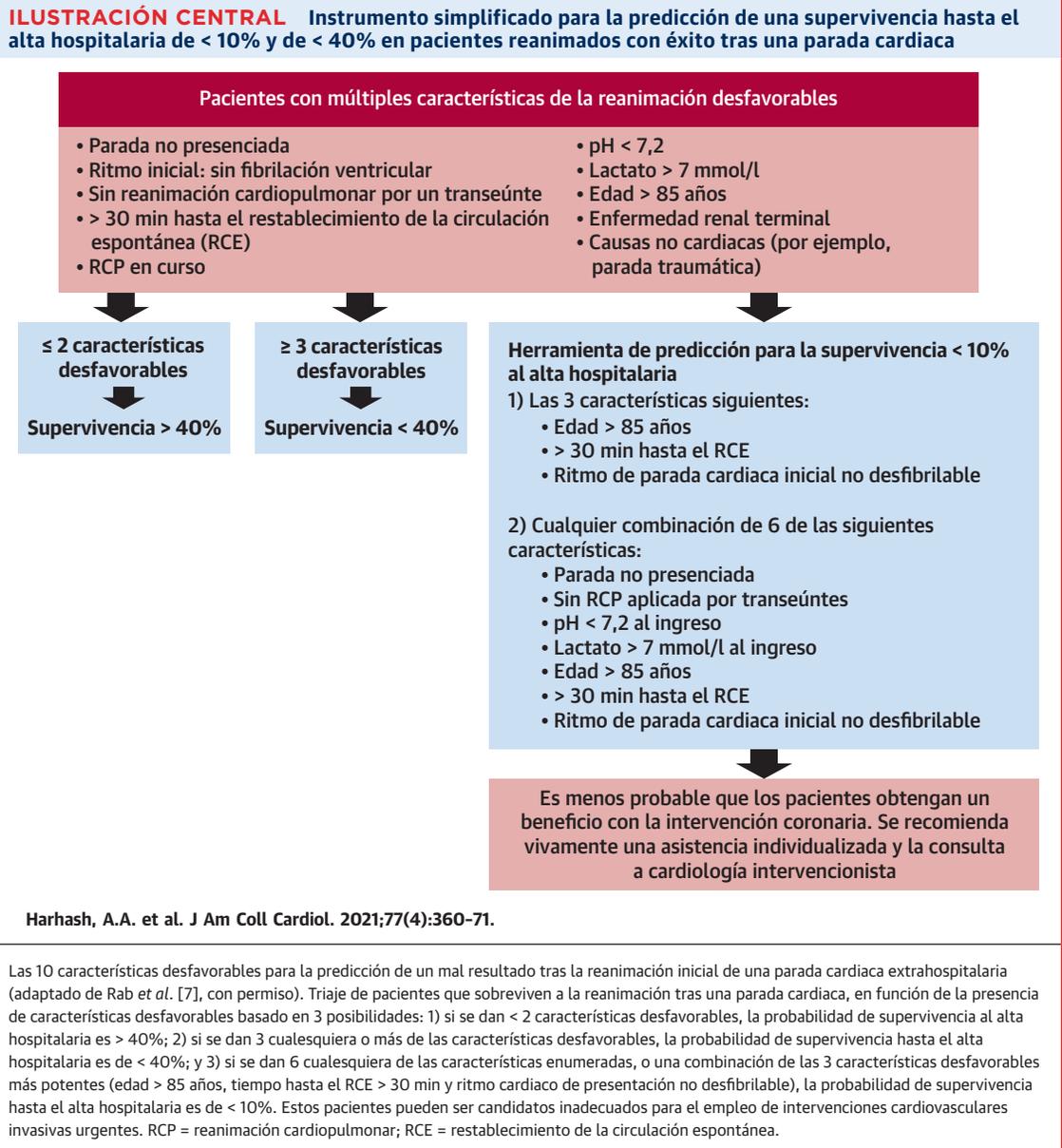


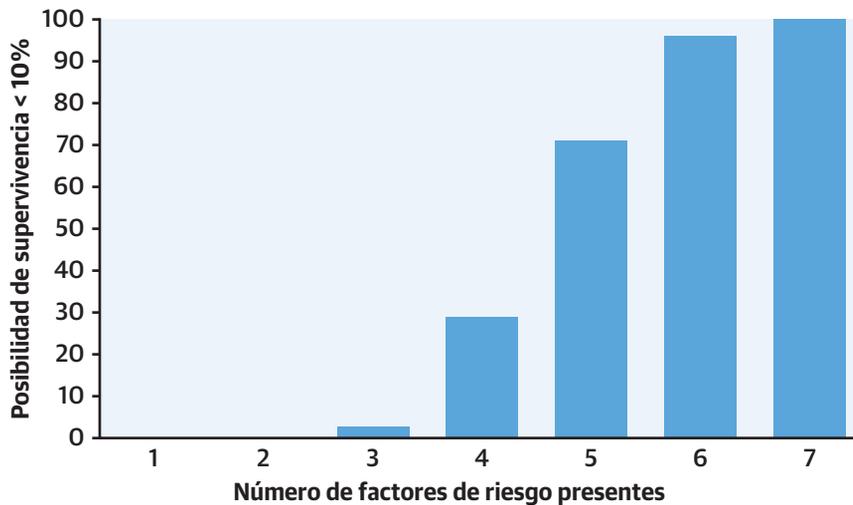
Gráfico de bosque (*forest*) que muestra la influencia de cada una de las características desfavorables en (A) la supervivencia hasta el alta hospitalaria y (B) la supervivencia con una buena recuperación neurológica. Cada característica desfavorable se examinó sin ajustar y con un ajuste respecto a las otras 7 características de riesgo identificadas; se aplicó un ajuste adicional respecto al sexo, el estado previo a la parada cardíaca (comorbilidades, estado de CPC inicial) y las intervenciones terapéuticas aplicadas (desfibrilación, coronariografía y revascularización). Se utilizaron análisis de regresión logística univariante y multivariante para identificar la significación estadística de cada característica desfavorable respecto a los dos resultados evaluados. Se presentaron los valores de *odds ratio* para evaluar la asociación de cada factor con la supervivencia hasta el alta hospitalaria (A) y la supervivencia con una buena recuperación neurológica (B). Hubo una asociación intensa entre casi todas las características desfavorables (excepto la ERC, que se adaptó para su uso en lugar de la enfermedad renal terminal). La edad > 85 años, el tiempo hasta el RCE > 30 min y los ritmos de presentación no desfibrilables fueron los factores predictivos más potentes para una mala supervivencia hasta el alta hospitalaria, y para una mala supervivencia con buena recuperación neurológica. ERC = enfermedad renal crónica; IC = intervalo de confianza; CPC = categoría de función cerebral (*Cerebral Performance Category*); RCP = reanimación cardiopulmonar; OR = *odds ratio*.



los factores predictivos negativos más potentes para la supervivencia hasta el alta hospitalaria (**ilustración central**). La ERC fue la única característica sin valor predictivo para un peor resultado. Al utilizar el modelo para combinar las diferentes características desfavorables en la predicción de una probabilidad de supervivencia hasta el alta hospitalaria < 40%, hubo múltiples combinaciones de 2 características que continuaban produciendo una tasa de supervivencia > 40%. Sin embargo, la presencia de 3 cualesquiera de las características desfavorables predecía de manera fiable una supervivencia < 40%, es decir, inferior a la tasa de supervivencia esperada inicialmente en los pacientes reanimados. Se siguieron estos mismos

pasos para predecir una supervivencia de un 10% (es decir, una reducción sustancial de la supervivencia esperada). Tiene interés señalar que la presencia de las 3 características más desfavorables juntas (edad > 85 años, tiempo hasta el RCE > 30 min y ritmo inicial de la parada cardiaca distinto de la TV/FV) predecía por sí sola una supervivencia de tan solo el 7%. Sin embargo, para simplificar el modelo, calculamos todas las combinaciones posibles de características y la presencia de casi cualquier combinación de 6 (27 de las 28 combinaciones) o bien la presencia de cualquier combinación de 7 predecían de manera fiable una supervivencia < 10% (**figura 3, tablas 2 y 3, Suplemento tabla 1**).

**FIGURA 3.** Probabilidad de una supervivencia hasta el alta hospitalaria muy baja (< 10%) en pacientes que han sobrevivido a una parada cardiaca con el aumento de las características desfavorables tras la reanimación



La probabilidad de una supervivencia hasta el alta hospitalaria muy baja (< 10%) aumenta con cada característica desfavorable adicional que acumula un paciente, sea cual sea esa característica. Este modelo de predicción para la supervivencia hasta el alta hospitalaria se basó en las 8 características desfavorables identificadas en nuestra cohorte, mediante el empleo de una regresión logística univariante y multivariante. Todos los pacientes que presentaban tan solo 1 o 2 de las características tuvieron una supervivencia > 10%. Tan solo la presencia de 1 de las combinaciones de 3 características desfavorables predijo una supervivencia < 10%. En presencia de 4 de estas manifestaciones, el riesgo de una supervivencia < 10% es de un 30%, con 5 características el riesgo es del 75% y con 6 o más el riesgo pasa a ser de un 97% a un 100%. En este gráfico simplificado no se tuvieron en cuenta las características concretas presentes y sugiere que el "punto de inflexión" para una supervivencia muy baja parece ser el de 6 características desfavorables o más.

En la validación interna, el estadígrafo de concordancia es de 0,783 para la muestra original. La corrección (es decir, optimismo) derivada de la validación interna es de 0,002. Esto indica que el estadígrafo de concordancia corregido es de 0,781, una cifra muy similar a la del estadígrafo de concordancia original.

**PRESENCIA FRENTE A AUSENCIA DE STE.** En el grupo con STE había más pacientes varones que en el grupo sin STE (362 [80%] frente a 1212 [64%]). No hubo diferencias en la media de edad de los pacientes con o sin STE. Hubo más supervivientes del grupo con STE que estaban anteriormente sanos, en comparación con los pacientes del grupo sin STE (127 [28%] frente a 273 [14%]), y los pacientes con STE tenían un estado funcional mejor antes de sufrir la parada cardiaca. En los supervivientes del grupo con STE había menos comorbilidades cardiacas y no cardiacas. En el grupo de pacientes con STE había más casos de parada cardiaca presenciada (394 [87%] frente a 1490 [79%]), así como de TV/FV en la presentación clínica inicial (320 [70%] frente a 660 [35%]). Por lo que respecta a los tratamientos aplicados, en el grupo con STE había más intervenciones terapéuticas, incluidas las de desfibrilación, TTD, coronariografía y revascularización. En la cohorte con STE hubo una supervivencia hasta el alta hospitalaria significativamente mayor que la observada en los pacientes sin STE. En la

**tabla 4** se detallan las diferencias en los parámetros demográficos, los tratamientos y los resultados en función de la presencia o ausencia de STE.

El examen de la asociación de estas características con los resultados tras clasificar a la cohorte en función de la presencia o ausencia de STE puso de manifiesto unos resultados similares, en los que el tiempo hasta el RCE > 30 min, la edad > 85 años y el ritmo cardiaco distinto de la TV/FV fueron de nuevo los factores predictivos más potentes para un mal resultado, en ambos grupos. Sin embargo, dado el pequeño tamaño muestral, 1 característica de riesgo (edad > 85 años) no alcanzó

**TABLA 2.** Modelo de regresión para la supervivencia al alta del hospital basados en los 8 factores de riesgo identificados

Factor de riesgo	Coficiente ± EEM	Valor de p
Ordenada en el origen	1,35 ± 0,09	< 0,0001
Edad > 85 años	-1,39 ± 0,32	< 0,0001
pH < 7,2	-0,28 ± 0,10	< 0,01
Lactato > 7 mmol/L	-0,65 ± 0,10	< 0,0001
No presenciada	-0,55 ± 0,13	< 0,0001
Sin RCP aplicada por transeúntes	-0,61 ± 0,12	< 0,0001
No desfibrilable	-1,45 ± 0,09	< 0,0001
Tiempo hasta el RCE > 30 min	-1,12 ± 0,12	< 0,0001
ERC	-0,26 ± 0,14	0,06

Abreviaturas como en la **tabla 1**.

**TABLA 3. Probabilidad predicha de supervivencia al alta hospitalaria según el modelo de la tabla 2\***

	Probabilidad predicha de supervivencia al alta hospitalaria, % (IC del 95%)
<b>1 factor de riesgo</b>	
Edad > 85 años	49,0 (33,5-64,7)
pH < 7,2	74,5 (69,8-78,7)
Lactato > 7 mmol/l	66,9 (61,5-71,9)
No presenciada	69,1 (62,5-75,1)
Sin RCP aplicada por transeúntes	67,8 (62,0-73,1)
No desfibrilable	47,7 (43,3-52,2)
Tiempo hasta el RCE > 30 min	55,9 (49,4-62,1)
ERC	74,9 (68,9-80,1)
<b>2 factores de riesgo &lt; 40%</b>	
Edad > 85 años + no desfibrilable	18,5 (10,6-30,1)
Tiempo hasta el RCE > 30 min + no desfibrilable	23,0 (18,3-28,4)
Edad > 85 años + tiempo hasta el RCE > 30 min	23,9 (13,8-38,2)
Lactato > 7 mmol/l + no desfibrilable	32,2 (27,4-37,5)
Sin RCP aplicada por transeúntes + no desfibrilable	33,1 (27,6-39,0)
Edad > 85 años + lactato > 7 mmol/l	33,3 (20,5-49,3)
Edad > 85 años + sin RCP aplicada por transeúntes	34,3 (21,1-50,4)
No presenciada + no desfibrilable	34,5 (28,3-41,2)
Edad > 85 años + no presenciada	35,7 (21,8-52,5)
Tiempo hasta el RCE > 30 min + lactato > 7 mmol/l	39,7 (33,2-46,7)
<b>3 factores de riesgo &lt; 40%</b>	
Cualquier combinación de 3 factores de riesgo con una suma de los coeficientes < -1,76, con exclusión de la ordenada en el origen	
$\text{*Pr (supervivencia al alta)} = \frac{\exp(1,3553 - 1,3937 \times (\text{Edad} > 85) - 0,2820 \times (\text{pH} < 7,2) - 0,6527 \times (\text{Lactato} > 7) - 0,5496 \times \text{No presenciada} - 0,6128 \times \text{Sin RCP aplicada por transeúntes} - 1,4473 \times \text{No desfibrilable} - 1,1191 \times (\text{RCE} > 30) - 0,2629 \times \text{ERC})}{1 + \exp(1,3553 - 1,3937 \times (\text{Edad} > 85) - 0,2820 \times (\text{pH} < 7,2) - 0,6527 \times (\text{Lactato} > 7) - 0,5496 \times \text{No presenciada} - 0,6128 \times \text{Sin RCP aplicada por transeúntes} - 1,4473 \times \text{No desfibrilable} - 1,1191 \times (\text{RCE} > 30) - 0,2629 \times \text{ERC})}$	
Abreviaturas como en la <b>tabla 1</b> .	

significación estadística a pesar de una tendencia muy clara a un resultado adverso. Estos datos se presentan en el Suplemento figuras 1A, 1B, 2A y 2B.

## DISCUSIÓN

La base de datos del registro INTCAR 2.0 incluía información sobre 7 de las 10 características desfavorables propuestas para fines de triaje de los pacientes con parada cardiaca por el *Interventional Council* del *American College of Cardiology* (7). Intentamos utilizar la ERC para sustituir la ERT que era la octava característica desfavorable. En total, 7 de estas 8 características mostraron una asociación con el resultado en el análisis univariante. En el modelo predictivo multivariable, observamos que la edad > 85 años, el tiempo hasta el RCE > 30 min y el ritmo cardiaco de presentación distinto de la TV/FV eran los factores predictivos independientes más potentes para la mortalidad intrahospitalaria después de la parada cardiaca, mientras que la ERC (que utilizamos como variable sustitutiva de la enfermedad renal terminal) no mostró una asociación con un peor resultado clínico. Estos resultados se mantuvieron después de dividir la cohorte del registro en función de la presencia o ausencia de STE. La presencia de una edad > 85 años, un tiempo hasta el RCE > 30 min y un ritmo inicial no desfibrilable predecía una

supervivencia de < 10%. Incorporamos también los demás factores del *Interventional Council* del ACC, y la presencia de 6 cualesquiera o más de las características desfavorables predecía también una supervivencia hasta el alta hospitalaria de < 10%, lo cual es un posible límite a partir del cual la aplicación de estrategias de tratamiento invasivas en esos pacientes podría considerarse poco productiva o incluso fútil (**figura 3**).

Un total de 6 características desfavorables o más se asocia a una posibilidad del 95% de tener un resultado muy negativo (supervivencia hasta el alta hospitalaria de < 10%) (**ilustración central**). Incluso la presencia de 5 características o más comporta una posibilidad del 70% de que la tasa de supervivencia hasta el alta hospitalaria sea < 10% (**figura 3**). En consecuencia, la mayoría (> 70%) de esos pacientes inicialmente reanimados con 5 o más de las 10 características desfavorables tienen una tasa esperada de supervivencia hasta el alta hospitalaria de < 10%. Dos de las 10 características desfavorables originales ("RCP en curso a la llegada al hospital" y "etiología no cardiaca de la parada, por ejemplo por traumatismo") no constan en la base de datos del registro INTCAR 2.0. Se sabe que estas dos características muestran una asociación intensa con un mal resultado a largo plazo, con tasas de supervivencia hasta el alta hospitalaria de < 3% (14,15).

Este estudio valida y perfecciona las recomendaciones y el algoritmo respecto a las múltiples características de riesgo desfavorables descritas anteriormente por el *Interventional Council* del ACC en los pacientes que han sobrevivido a una parada cardiaca (7). En los más de 2500 pacientes que sobrevivieron a una parada cardiaca, de presunta etiología cardiaca, del registro INTCAR, observamos diferencias demográficas significativas entre los pacientes que presentaron o no un STE. Los supervivientes con un STE eran de menor edad, más sanos, tenían menos comorbilidades y era más probable que tuvieran una funcionalidad indemne antes de sufrir la parada cardiaca. Además, la mayoría de los supervivientes con un STE presentaron ritmos cardiacos desfibrilables y fueron tratados con intervenciones terapéuticas (desfibrilación, TTD, CG y revascularización). Es de suma importancia el hecho de que la supervivencia hasta el alta hospitalaria fuera significativamente mejor en los supervivientes con un STE, y que, en los pacientes que sobrevivieron, hubo más pacientes con una mejor recuperación neurológica en comparación con lo observado en los pacientes sin STE. Sin embargo, no observamos diferencias en el número de características desfavorables asociadas a un resultado muy malo en función de que el paciente presentara o no un STE.

Creemos que nuestros resultados aportan un instrumento importante para ayudar a los profesionales de emergencias, los médicos de servicios de urgencias, los cardiólogos intervencionistas y otros profesionales que atienden a pacientes que han sobrevivido a una parada cardiaca a determinar en qué casos puede obtenerse un beneficio con una coronariografía urgente y cuáles no son candidatos adecuados para estos tratamientos invasivos. Estas situaciones suponen con frecuencia un verdadero reto y es frecuente que el pronóstico no esté claro en las primeras horas siguientes a la reanimación. El conocimiento de las características desfavorables que tienen mayor valor predictivo y de que cualquier combinación de 6 o más de ellas constituye un “punto de inflexión” hacia un pronóstico muy negativo aporta un valor adicional a la lista previamente identificada y el algoritmo (7). Esta información puede facilitar a los médicos la identificación de los pacientes en los que es menos probable que se obtenga un beneficio con una intervención agresiva, y ello puede tener influencia en la conversación con las familias respecto a las expectativas realistas que cabe tener. También puede permitir mejorar la asignación de recursos y el acceso directo a intervenciones invasivas para los pacientes que tienen una mayor probabilidad de sobrevivir.

En total, un 3% (73 de 2508) de los pacientes tuvieron una probabilidad del 90% de presentar una supervivencia hasta el alta hospitalaria de  $\leq 10\%$ . Si se incluyen los que tenían 5 características desfavorables, un total

**TABLA 4. Resumen de las características de todos los pacientes con STE y sin STE\***

	STE (n = 455)	Sin STE (n = 1895)	Valor de p†
Edad, años	61,7 ± 12,6	62,3 ± 16,2	0,26
> 85 años	11 (2,4)	79 (4,2)	0,10
Hombres	362 (79,6)	1212 (64,0)	< 0,0001
Tiempo hasta el RCE, min	25,8 ± 17,6	24,7 ± 18,9	0,88
> 30 min	134 (29,4)	486 (25,6)	0,11
Lactato, mmol/l	7 ± 6,5	7,5 ± 6,6	0,06
> 7 mmol/l	193 (42,4)	864 (45,6)	0,23
pH	7,2 ± 0,1	7,2 ± 0,2	0,99
< 7,2	210 (46,1)	926 (48,8)	0,32
Enfermedades previas a la parada			
Previamente sano	127 (27,9)	273 (14,4)	< 0,0001
EC	75 (16,5)	359 (18,9)	0,25
ICC	45 (9,9)	413 (21,8)	< 0,0001
Arritmia	38 (8,3)	348 (18,4)	< 0,0001
ERC	35 (7,7)	296 (15,6)	< 0,0001
DMID	48 (10,5)	239 (12,6)	0,26
Hepatopatía	4 (0,9)	78 (4,1)	< 0,001
ECV	26 (5,7)	207 (10,9)	< 0,001
EVP	28 (6,1)	163 (8,6)	0,10
EPOC	40 (8,8)	355 (18,7)	< 0,0001
Obesidad	35 (7,7)	226 (11,9)	< 0,01
DMNID	48 (10,5)	283 (14,9)	0,02
HTA	194 (42,6)	923 (48,7)	< 0,0001
Deterioro cognitivo	13 (2,9)	111 (5,9)	< 0,01
Tumor en órgano sólido	30 (6,6)	173 (9,1)	0,09
Cáncer	32 (7)	202 (10,7)	0,02
Enfermedad neurológica	42 (9,2)	306 (16,1)	< 0,001
Pre-CPC	447	1846	< 0,0001
1	413 (92,3)	1493 (80,9)	
2	25 (5,6)	222 (1,0)	
3	9 (2,0)	127 (6,9)	
4	0 (0,0)	4 (0,2)	
Presenciada	394 (86,6)	1490 (78,6)	
RCP por un transeúnte	354 (77,8)	1417 (74,8)	
Ritmo inicial			< 0,0001
TV/FV	320 (70,3)	660 (34,8)	
AESP/asistolia	116 (25,5)	1.158 (61,1)	
Desconocido	19 (4,2)	77 (4,1)	
Tratamiento			
Desfibrilación	358/446 (80,3)	876/1864 (47)	< 0,0001
Uso de TTD	410/452 (90,7)	1589/1890 (84,1)	< 0,001
CG	391/453 (86,3)	626/1883 (33,2)	< 0,0001
ICP	295/451 (65,4)	223/1888 (11,8)	< 0,0001
CABG	11/452 (2,4)	33/1876 (1,8)	0,34
Revascularización (ICP o CABG)	303 (66,6)	251 (13,2)	
Resultado			
Supervivencia al alta	235/449 (52,3)	690/1882 (36,7)	< 0,0001
CPC de 1 o 2 al alta de los supervivientes	200/235 (85,2)	526/690 (76,2)	< 0,0001

Los valores corresponden a media ± DE, n o n/N (%). \*Se excluyó a los pacientes con falta de datos de alguno de los 8 factores de riesgo identificados. †Basado en una prueba de t de Student para 2 muestras por lo que respecta a las variables continuas y en una prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas.

Abreviaturas como en la **tabla 1**.

del 9% (236 de 2508) tuvieron una probabilidad > 70% de presentar una tasa de supervivencia hasta el alta hospitalaria de  $\leq 10\%$ . Esto corresponde a un porcentaje pequeño del número total de pacientes, pero la identifi-

cación de este subgrupo puede ser útil para un uso apropiado de técnicas invasivas como la coronariografía. Estos datos sugieren también que la inmensa mayoría de las víctimas de una parada cardíaca reanimadas con éxito, incluso las que presentan hasta 4 características desfavorables, tienen una posibilidad razonable de sobrevivir hasta el alta hospitalaria, por lo que en estos pacientes debe considerarse la posible conveniencia de un tratamiento invasivo.

En la inmensa mayoría de los pacientes con un STE reanimados de una parada cardíaca extrahospitalaria debe realizarse de inmediato una coronariografía y una ICP. Esto constituye actualmente una recomendación de clase 1 de la *American College of Cardiology Foundation*, la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* (16-18). A veces, la decisión correcta podría ser una asistencia conservadora, sin coronariografía o intervención. Sin embargo, los pacientes con un STE constituyen tan solo un 20% a 30% del total de adultos con una parada cardíaca extrahospitalaria reanimados con éxito. Aproximadamente tres cuartas partes de estos pacientes reanimados con éxito de una parada cardíaca extrahospitalaria no presentan ningún STE en el electrocardiograma posterior a la reanimación (2,5,19-21). En estos pacientes, el valor de una coronariografía temprana y una ICP continúa siendo controvertido y se hace necesaria una guía adicional (2,7,22-24). En los dos grupos de pacientes, con y sin STE en el ECG, la presencia de estas 3 características desfavorables específicas, edad > 85 años, tiempo > 30 min hasta el RCE y ritmo inicial no desfibrilable, se asocia a una tasa de supervivencia hasta el alta hospitalaria de < 7%. De igual modo, si se dan 6 o más de las características desfavorables al ingreso, esta información puede ser muy útil para reducir el uso inapropiado de recursos y minimizar el empleo de una asistencia fútil.

Por estas razones, creemos que este instrumento de valoración del riesgo simplificado y que puede calcularse en el momento de la presentación inicial o al realizar el triaje para el traslado de los pacientes a un centro de nivel terciario, aporta un valor adicional importante para prestar una asistencia óptima a los pacientes con una parada cardíaca reanimados con éxito pero en estado comatoso (**ilustración central**). El examen conjunto de las expectativas y el pronóstico con otros equipos de asistencia, incluidos los de cardiología intervencionista, y con las familias, puede centrarse en los datos de cada paciente individual, lo cual permite la toma de decisiones más personalizadas respecto a la asistencia más apropiada tras la reanimación.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** El diseño de cohorte retrospectivo y el empleo de la población de pacientes se-

leccionados que están representados en la base de datos INTCAR procede de un grupo de centros de alto volumen especializados en la asistencia tras la reanimación y con un interés especial en la asistencia agresiva tras la parada cardíaca. La generalizabilidad de los resultados obtenidos en estos pacientes podría ser problemática. La mayoría de los pacientes sufrieron paradas cardíacas extrahospitalarias, pero en algunos casos la parada cardíaca se produjo en el hospital y en un número reducido de pacientes se trató de paradas cardíacas ocurridas en el servicio de urgencias. Las etiologías de las paradas cardíacas pueden diferir en estas diferentes subpoblaciones. No pudimos evaluar 3 de las 10 características desfavorables identificadas en el *"Treatment Algorithm for Emergent Invasive Cardiac Procedures in the Resuscitated Comatose Patient"* (7). Estos 3 parámetros no constaban en la base de datos INTCAR: RCP en curso, causas no cardíacas (por ejemplo, parada cardíaca traumática) y enfermedad renal terminal. El empleo de la ERC como sustituto de la ERT no dio resultado, y en nuestro análisis no fue posible evaluar el efecto directo de estos 3 factores. El efecto sobre la supervivencia hasta el alta hospitalaria que puedan tener los enfoques utilizados en distintos centros para retirar las medidas de apoyo vital, especialmente en pacientes de más de 85 años, es un probable factor de confusión. Por último, el número real de pacientes de edad > 85 años fue bajo (98 de 2508), y ello afecta a la capacidad de estimar con exactitud el riesgo de la edad avanzada en algunos de los subgrupos. Utilizamos una tasa de supervivencia esperada de < 10% en los pacientes reanimados inicialmente como valor de corte a partir del cual es posible que no sea razonable clínicamente utilizar más tratamientos invasivos, pero es preciso admitir que el valor de corte del paciente o de sus familiares puede ser diferente. A este respecto, en futuros estudios deberán investigarse la opinión y los deseos de todas las partes interesadas.

## CONCLUSIONES

El algoritmo *"Treatment Algorithm for Emergent Invasive Cardiac Procedures in the Resuscitated Comatose Patient"* publicado anteriormente (7) se perfeccionó de manera independiente con el empleo de un registro internacional de paradas cardíacas que incluía 7 de las 10 características desfavorables sugeridas en el algoritmo. Las características más desfavorables fueron la edad > 85 años, el tiempo > 30 min hasta el RCE y la presencia inicial de un ritmo no desfibrilable en la parada cardíaca. En pacientes con esta tríada, la supervivencia hasta el alta hospitalaria es de < 10%. De igual modo, la presencia de 6 cualesquiera o más de las características desfavorables se asoció a un resultado esperado igualmente malo.

## DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Kern ha sido consultor o miembro de consejos asesores de Zoll Medical y Physio-Control, Inc., que ahora forma parte de Stryker, Inc. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Karl B. Kern, Division of Cardiology, Sarver Heart Center, University of Arizona, 1501 North Campbell Avenue, P.O. Box 245037, Tucson, Arizona 85724-0001, Estados Unidos. Correo electrónico: kernk@email.arizona.edu. Twitter: @DrAhmedHarhash.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En los pacientes reanimados con éxito tras una parada cardíaca extrahospitalaria, los factores predictivos más potentes de un resultado adverso son la edad > 85 años, el tiempo > 30 min antes del restablecimiento de la circulación espontánea y un ritmo inicial no desfibrilable.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarios estudios prospectivos para evaluar la repercusión que tienen las intervenciones cardiovasculares invasivas de urgencia en los resultados clínicos obtenidos en los pacientes que sobreviven a una parada cardíaca.

## BIBLIOGRAFÍA

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al., on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Committee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-596.
- Kern KB, Lotun K, Patel N, et al. Outcomes of comatose cardiac arrest survivors with and without ST-segment elevation myocardial infarction: importance of coronary angiography. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1031-40.
- Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardized treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29-39.
- Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Postcardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication a consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Stroke Council. *Circulation* 2008;118: 2452-83.
- Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200-7.
- Peberdy MA, Donnino MW, Callaway CW, et al., for the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. Impact of percutaneous coronary intervention performance reporting on cardiac resuscitation centers: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:762-73.
- Rab T, Kern KB, Tamis-Holland JE, et al. Cardiac arrest: a treatment algorithm for emergent invasive cardiac procedures in the resuscitated comatose patient. *J Am Coll Cardiol* 2015;66: 62-73.
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al., for the TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013;369:2197-206.
- Seder DB, Patel N, McPherson J, et al. Geriatric experience following cardiac arrest at six interventional cardiology centers in the United States 2006-201: interplay of age, DNR order and outcome. *Crit Care Med* 2014;42:289-95.
- Karlsson V, Dankiewicz J, Nielsen N, et al. Association of gender to outcome in patients treated with induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest- a report from the International Cardiac Arrest Registry. *Crit Care* 2015;19: 182-90.
- Bascom KE, Dziodzio J, Vasaiwala S, et al. Derivation and validation of the CADETS score for very early prediction of circulatory etiology death in patients without STEMI after cardiac arrest. *Circulation* 2018;137:273-82.
- May TL, Lary CW, Riker RR, et al. Variability in functional outcome and treatment practices by center for patients treated with targeted temperature management after out-of hospital cardiac arrest [published correction in *Intensive Care Med* 2019;45:1176. *Intensive Care Med* 2019;45: 637-64.
- May T, Skinner K, Unger B, et al. Coronary angiographic findings in women resuscitated from sudden cardiac death. *JAHA* 2020;9:e015629.
- Reynolds JC, Frisch A, Rittenberger JC, et al. Duration of resuscitation efforts and functional outcome after out-of-hospital cardiac arrest: when should we change do novel therapies? *Circulation* 2013;128:2488-94.
- 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, Part 10.7: Cardiac Arrest Associated with Trauma. *Circulation* 2005;112 Suppl OV:IV146-50.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
- O'Connor RE, Ali AS, Brady WJ, et al. Part 9: acute coronary syndromes: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132 Suppl 2:S483-500.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017;39:119-77.
- Dumas FZ, Bougoin W, Geri G, et al. Emergency percutaneous coronary intervention in postcardiac arrest patients without ST-segment elevation pattern: insights from the PROCAT II Registry. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:1011-8.
- Hollenbeck RD, McPherson JA, Mooney MR, et al. Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation* 2014; 85:88-95.
- Yannopoulos D, Bartos JA, Aufderheide TP, et al., on behalf of the American Heart Association

Emergency Cardiovascular Care Committee. The evolving role of the cardiac catheterization laboratory in the management of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2019;139: e530-52.

**22.** Patterson T, Perkins GD, Joseph J, et al. A randomized trial of expedited transfer to a cardiac arrest centre for non-ST elevation ventricular fibrillation out-of-hospital cardiac arrest: the

ARREST pilot randomized trial. *Resuscitation* 2017; 115:185-91.

**23.** Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Coronary angiography after cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2019;380:1397-407.

**24.** Elfwen L, Lagedal R, Nordberg P, et al. Direct or subacute coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest (DISCO)—an initial pilot-study of

a randomized clinical trial. *Resuscitation* 2019;139: 253-61.

---

**PALABRAS CLAVE** parada cardíaca, coronariografía, estratificación del riesgo

---

**APÉNDICE** Pueden consultarse figuras y una tabla complementarias en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

# Supervivencia al alta en pacientes recuperados de un paro cardíaco. ¿Podemos estratificar el riesgo de muerte tras las primeras horas de la reanimación?



Ana de León Soto

Ana de León Soto, MD

El paro cardíaco extrahospitalario es una de las principales causas de muerte y un problema de salud pública relevante en varios países. Actualmente la supervivencia global promedio del paciente que sufre un paro cardíaco extrahospitalario es del 10% (1). El infarto de miocardio sigue siendo una de las principales causas. En pacientes comatosos que retornaron a circulación espontánea después de la reanimación cardiopulmonar (RCP), la supervivencia al alta es menor al 50% (2, 3). Esto a pesar del manejo intensivo adecuado y estandarizado que incluye hipotermia terapéutica, soporte de órganos vitales, angiografía coronaria y revascularización coronaria cuando es apropiado (4, 5). La principal causa de muerte en estos pacientes inicialmente recuperados del paro cardíaco es el síndrome post paro cardíaco en el que la isquemia tisular sumada a la fase de reperfusión, generan un daño potencialmente irreversible en los órganos nobles (5). Así, los pacientes que fallecen en las primeras 24 horas será secundario a fallo circulatorio, pero la gran mayoría lo hará en los días siguientes por discontinuación del soporte vital debido al daño neurológico severo u otras complicaciones asociadas (6). Por lo tanto, este grupo de pacientes continúa siendo un desafío para los equipos médicos que tienen la responsabilidad ética de decidir en base a su mejor conocimiento científico hasta dónde llegar con los esfuerzos terapéuticos y cuándo procedimientos invasivos como la angiografía coronaria no cambiarán el pronóstico del paciente.

La identificación de factores pronósticos desfavorables asociados a alta mortalidad en las primeras horas después de la admisión al hospital podría permitir aconsejar a los familiares en base a la expectativa real de supervivencia y planificar el uso racional de recursos en el manejo del paciente.

El Consejo de Intervencionismo del ACC publicó en el 2015 un documento con recomendaciones para estratificar el riesgo en pacientes recuperados de un paro cardíaco, basado en la identificación de 10 factores adversos en la fase aguda post resucitación cuya presencia reduce drásticamente la probabilidad de supervivencia a pesar de todos los esfuerzos terapéuticos (7). Estos factores incluyen: edad avanzada, paro cardíaco no presenciado, ritmo inicial no desfibrilable, ausencia de RCP básica mientras llega personal de reanimación avanzada, > 30 min desde el colapso al retorno espontáneo de la circulación, pH bajo, lactato elevado, enfermedad renal terminal, causas no cardíacas y RCP en curso al momento de la evaluación en el centro hospitalario. Sin embargo, no se especifica cuál es el riesgo que confiere cada factor individual y cuántos factores deben estar presentes para considerar el pronóstico muy malo y por tanto desestimar el beneficio de los procedimientos invasivos como la angiografía coronaria.

Harhash et al (8) realizaron un estudio observacional retrospectivo, en el que utilizaron una base de registro internacional de paro cardíaco, INTCAR 2.0 (International Cardiac Arrest Registry), para evaluar el peso de ocho de estas variables sobre la mortalidad. Esta base de datos incluye pacientes de hospitales de Estados Unidos y norte de Europa. Contiene las características peri-evento (preparo, durante reanimación y post reanimación) de pacientes resucitados de un paro cardíaco, que recibieron cuidados basados en las recomendaciones actuales y los resultados en morbi-mortalidad. Variables como RCP en curso al momento de la evaluación en el centro hospitalario y causas no cardíacas, no se incluyeron en el análisis dado que fueron criterios de exclusión para entrar al registro. La variable enfermedad renal terminal en hemodiálisis se sustituyó por enfermedad renal crónica (ERC), ya que la primera no fue incluida en el registro. El *outcome*

primario fue evaluar la asociación de cada variable, de modo independiente y en combinación con otras en la supervivencia al alta. Así se evaluó qué combinación de variables predicen una supervivencia al alta del 40% (supervivencia esperada promedio) y de menos del 10% (muy por debajo de lo esperado). La supervivencia al alta con buen resultado neurológico fue un *outcome* secundario. Y en base a los resultados anteriores, elaboraron un modelo predictivo de supervivencia al alta basado en estas 8 variables desfavorables, a través del análisis de regresión logística univariable y multivariable.

La población del estudio incluyó 2508 pacientes (8). De ellos, 73% presentó un paro cardíaco extrahospitalario, a un 43% se le realizó una angiografía coronaria y la supervivencia promedio al alta fue de 39%. Respecto a los factores pronóstico adversos, el 20% tuvo un paro no presenciado, 25% no recibió RCP básica por un testigo presencial antes de la reanimación avanzada, 26% tuvo un intervalo mayor a 30 minutos sin circulación espontánea, 55% presentó un ritmo inicial desfibrilable, 3.9% eran mayores de 85 años y 14.5% tenía algún grado de ERC. Si bien un porcentaje no menor (75%) tuvo RCP básica antes de que llegara el equipo de reanimación avanzada, hay que destacar que un 26% de los pacientes del registro tuvieron un paro intrahospitalario. ECG post reanimación mostró supradesnivel del segmento ST (SDST) en 19% de los pacientes. Este grupo tuvo una supervivencia al alta mayor que el grupo sin SDST (52.3% vs 36.7%). Los supervivientes en el grupo con SDST fueron en general más jóvenes, más sanos, con mejor estado funcional previo al evento así como menos comorbilidades respecto al grupo sin SDST. Además los pacientes con SDST tuvieron más intervenciones terapéuticas incluyendo desfibrilaciones, angiografía coronaria y revascularización coronaria.

Respecto a las 8 variables, todas menos ERC fueron predictores significativos de pronóstico adverso. Por tanto la ERC se excluyó del análisis y sólo utilizaron las otras 7 variables. Las variables con más peso fueron: tiempo al retorno de la circulación espontánea >30 minutos, ritmo inicial no desfibrilable y edad >85 años. Aquellos pacientes que presentaron estos 3 factores, o aquellos con cualquier combinación de 6 factores o más, tuvieron una supervivencia al alta muy baja, menor del 10%.

No se encontraron diferencias en el número de factores desfavorables asociados a baja supervivencia, independiente de si el paciente tenía o no SDST. Sin embargo, la edad >85 años no alcanzó significado estadístico dado el tamaño pequeño de la muestra ( $p=0.1$ ).

El trabajo tiene algunas limitaciones. Es importante considerar la naturaleza retrospectiva del estudio y que un cuarto de todos los pacientes fue excluido por falta de información. Por otro lado, los centros que participan son de alto volumen y especializados en cuidados post-resuscitación, por tanto los resultados pueden no ser extrapolables a otros centros con menor experiencia. La angiografía coronaria se realizó en el 86% de los pacientes con SDST y en el 33% sin SDST; no hay clarificación de qué criterios se utilizaron para decidir a quiénes se le realizó y cuál era su riesgo basado en la aplicación de estimación de riesgo de mortalidad al alta.

En conclusión, los pacientes recuperados de un paro cardíaco comprenden un grupo muy heterogéneo, con una baja tasa de supervivencia al alta que va de <7% al 40%. Este trabajo aporta información útil para los equipos de salud, encargados del manejo de estos pacientes en las etapas iniciales. Cuando contar con una herramienta que pueda ayudar a determinar la probabilidad de supervivencia real del paciente es clave. Así Harharsh et al, a través de la evaluación de 7 variables, construyeron un modelo que permite clasificar a los pacientes en 3 grupos según la probabilidad de supervivencia e identificar principalmente aquellos que tendrán una supervivencia muy baja, a pesar de las todas las medidas terapéuticas estandarizadas, incluidos procedimientos invasivos como la angiografía coronaria. Éste es un subgrupo pequeño de pacientes (con probabilidad de supervivencia al alta <10%), que en esta serie representó alrededor del 3% de la muestra. Por último, si bien la edad > 85 años aparece como un factor pronóstico adverso con alto peso, el número de pacientes mayores de 85 años en este estudio fue muy pequeño. Respecto a la edad, hay trabajos que no han encontrado este sea un determinante mayor en la supervivencia (9, 10). Probablemente tenga que considerarse otros factores adicionales a la edad como el estado funcional y comorbilidades previas al paro cardíaco.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yan S, Gan Y, Jiang N, et al. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Feb 22;24(1):61. doi: 10.1186/s13054-020-2773-2. PMID: 32087741; PMCID: PMC7036236.
2. Sasson C, Rogers M, Dahl J et al. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3: 63-81
3. Grubb N.R, Elton R.A, Fox K.A.A. In-hospital mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Lancet* 1995; 346: 417-21
4. Escorial V, Meizoso T, Alday Muñoz E, et al. Pronóstico de los pacientes ingresados en la unidad coronaria o de cuidados intensivos tras un episodio de muerte súbita extrahospitalaria. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 832-837
5. Kang Y. Management of post-cardiac arrest syndrome. *Acute and Critical Care* 2019 August 34(3):173-178 <https://doi.org/10.4266/acc.2019.00654>
6. Hassager C, Nagao K, Hildick-Smith D. Out-of-hospital cardiac arrest: in-hospital intervention strategies. *Lancet* 2018; 391: 989-998

- 7.** Rab T, Kern KB, Tamis-Holland J, et al. Cardiac Arrest. A Treatment Algorithm for Emergent Invasive Cardiac Procedures in the Resuscitated Comatose Patient. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 62-73
- 8.** Harhash A., May T., Hsu C.H., et al. Risk Stratification Among Survivors of Cardiac Arrest Considered for Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:360-371
- 9.** Juchems R, Wahling G, Frese W. Influence of age on survival rate of out-of-hospital and in-hospital resuscitation. *Resuscitation* 1993;26:23-29.
- 10.** Harnod D, Huei-Ming Ma M, Chang W, et al. Mortality Factors in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients: A Nationwide Population-based Study in Taiwan. *International Journal of Gerontology* 2013;7:216-220

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Progresión de la insuficiencia tricuspídea tras la cirugía para una insuficiencia mitral isquémica



Philippe B. Bertrand, MD, PhD,<sup>a,\*</sup> Jessica R. Overbey, DRPH,<sup>b,\*</sup> Xin Zeng, MD, PhD,<sup>a</sup> Robert A. Levine, MD,<sup>a</sup> Gorav Ailawadi, MD,<sup>c</sup> Michael A. Acker, MD,<sup>d</sup> Peter K. Smith, MD,<sup>e</sup> Vinod H. Thourani, MD,<sup>f</sup> Emilia Bagiella, PhD,<sup>b</sup> Marissa A. Miller, DVM, MPH,<sup>g</sup> Lopa Gupta, MPH,<sup>b</sup> Michael J. Mack, MD,<sup>h</sup> A. Marc Gillinov, MD,<sup>i</sup> Gennaro Giustino, MD,<sup>b</sup> Alan J. Moskowitz, MD,<sup>b</sup> Annetine C. Gelijns, PhD,<sup>b</sup> Michael E. Bowdish, MD,<sup>j</sup> Patrick T. O'Gara, MD,<sup>k</sup> James S. Gammie, MD,<sup>l</sup> Judy Hung, MD,<sup>a</sup> en nombre de la Cardiothoracic Surgical Trials Network (CTSN)

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** Por el momento continúa sin estar claro si es conveniente realizar la reparación de una insuficiencia tricuspídea (IT) no grave durante una intervención quirúrgica para tratar una insuficiencia mitral isquémica (IMI).

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue investigar la incidencia, los factores predictivos y la trascendencia clínica de la progresión de la IT y la presencia de una IT  $\geq$  moderada tras una intervención quirúrgica para la IMI.

**MÉTODOS** Se incluyó a pacientes (n = 492) con una IT no grave no tratada de 2 ensayos prospectivos aleatorizados de la IMI. Los criterios de valoración clave fueron la progresión de la IT (progresión en  $\geq 2$  grados, intervención quirúrgica para la IT o IT grave a los 2 años) y la presencia de una IT  $\geq$  moderada a los 2 años.

**RESULTADOS** La media de edad de los pacientes fue de  $66 \pm 10$  años (67% de varones), y la distribución de la gravedad de la IT fue la siguiente: 60%  $\leq$  mínima, 31% leve y 9% moderada. De los 325 pacientes que sobrevivieron hasta los 2 años, en 20 (6%) se produjo una progresión de la IT. El diámetro del anillo tricuspídeo (DAT) en la situación inicial no tuvo valor predictivo respecto a la progresión de la IT. A los 2 años, 37 (11%) de los 323 pacientes presentaban una IT  $\geq$  moderada. El grado de la IT en la situación inicial, el DAT indexado y la ablación quirúrgica para una fibrilación auricular fueron factores predictivos independientes de la IT  $\geq$  moderada. Sin embargo, el DAT por sí solo mostró una capacidad de discriminación deficiente (área bajo la curva  $\leq 0,65$ ). La presencia de una IT  $\geq$  moderada a los 2 años fue mayor en los pacientes con una recidiva de la IMI (20% frente a 9%;  $p = 0,02$ ) y en los pacientes con un desfibrilador/marcapasos permanente (19% frente a 9%;  $p = 0,01$ ). Las tasas de eventos clínicos (combinación de aumento de la clase funcional de la *New York Heart Association* en  $\geq 1$ , hospitalización por insuficiencia cardíaca, cirugía de la válvula mitral e ictus) fueron mayores en los pacientes con una progresión de la IT (55% frente a 23%;  $p = 0,003$ ) y una IT  $\geq$  moderada a los 2 años (38% frente a 22%;  $p = 0,04$ ).

**CONCLUSIONES** Después de una intervención quirúrgica para la IMI, la progresión de la IT no grave no reparada es infrecuente. El DAT en la situación inicial no tiene valor predictivo respecto a la progresión de la IT y tiene una baja capacidad de discriminación de la IT  $\geq$  moderada a los 2 años. La progresión de la IT y la presencia de una IT  $\geq$  moderada se asocian a la aparición de eventos clínicos. (*Comparing the Effectiveness of a Mitral Valve Repair Procedure in Combination With Coronary Artery Bypass Grafting [CABG] Versus CABG Alone in People With Moderate Ischemic Mitral Regurgitation*, NCT00806988; *Comparing the Effectiveness of Repairing Versus Replacing the Heart's Mitral Valve in People With Severe Chronic Ischemic Mitral Regurgitation*, NCT00807040) (J Am Coll Cardiol 2021;77:713-24)



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

La progresión de la insuficiencia tricuspídea (IT) tras una intervención quirúrgica sobre la válvula mitral (VM) se asocia a una morbilidad significativa, pero continúan sin estar claro cuáles son las indicaciones óptimas para tratar la IT en el momento de llevar a cabo la intervención sobre la VM (1-4). Las guías actuales recomiendan una reparación concomitante de la válvula tricuspídea en los casos de IT preoperatoria como mínimo moderada o en los casos de dilatación preoperatoria del anillo tricuspídeo (> 40 mm o 21 mm/m<sup>2</sup>) en pacientes que presentan tan solo una IT leve (clase IIa) (5,6). Se está llevando a cabo un ensayo prospectivo y aleatorizado para investigar esta estrategia en pacientes con insuficiencia mitral (IMitral) primaria (NCT02675244). Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia mitral isquémica (IMI), los datos existentes sobre la progresión de la IT tras una intervención quirúrgica sobre la VM son limitados (7-9). La incidencia descrita de una IT significativa ( $\geq$  moderada) tras la cirugía para la IMI en una serie retrospectiva es de hasta un 50% en un plazo de 1 a 3 años (7). No disponemos de una confirmación prospectiva de esta alta incidencia. Dadas las importantes diferencias fisiopatológicas existentes, los resultados del ensayo que se está llevando a cabo en la IMitral primaria no serán extrapolables a los de las intervenciones quirúrgicas realizadas para una IMitral isquémica. Además, no está claro qué valor tiene la dimensión preoperatoria del anillo tricuspídeo para predecir la progresión de la IT en una población con cardiopatía isquémica.

En 2 ensayos clínicos prospectivos de la *Cardiothoracic Surgical Trials Network* (CTSN), con el respaldo del *National Heart, Lung, and Blood Institute* en los que se investigó el tratamiento quirúrgico de la IMI moderada o grave, se adoptó un enfoque selectivo respecto a la reparación concomitante de la válvula tricuspídea que se dejó al criterio del cirujano (10,11). Se realizó una intervención sobre la

válvula tricuspídea en <8% de los pacientes que fueron operados por la IMI, y en el 92% de los pacientes no se practicó una intervención concomitante sobre la válvula tricuspídea. En esos ensayos, se llevaron a cabo ecocardiografías secuenciales, que incluyeron una evaluación específica de la válvula tricuspídea y del ventrículo derecho (VD), en la situación inicial y a los 6 meses, 1 año y 2 años, y se analizaron en un laboratorio central independiente.

El objetivo del presente análisis fue evaluar la tasa de progresión de la IT respecto a la situación inicial preoperatoria, así como la presencia de una IT  $\geq$  moderada a los 2 años de la intervención quirúrgica realizada para la IMI en los pacientes con una IT secundaria no grave y no tratada, en los ensayos de la CTSN en la IMI. Se evaluaron factores predictivos clínicos, ecocardiográficos y de la intervención para predecir la progresión de la IT y la IT  $\geq$  moderada, así como la repercusión clínica de la progresión de la IT y la IT  $\geq$  moderada después de la cirugía de la IMI.

## MÉTODOS

**POBLACIÓN DE PACIENTES.** La población de pacientes procede de 2 ensayos aleatorizados quirúrgicos llevados a cabo en pacientes con IMI por la CTSN, que se han descrito con anterioridad (10-13). De forma resumida, un total de 301 pacientes con una IMI moderada fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento de cirugía de *bypass* arterial coronario (CABG) sola o a CABG + reparación de la VM, y 251 pacientes con una IMI grave fueron asignados aleatoriamente al tratamiento de reparación de la VM  $\pm$  CABG o al de reemplazo de la VM  $\pm$  CABG. Los ensayos se llevaron a cabo en 26 y 22 centros, respectivamente, y se dispuso de un centro de coordinación, un comité de even-

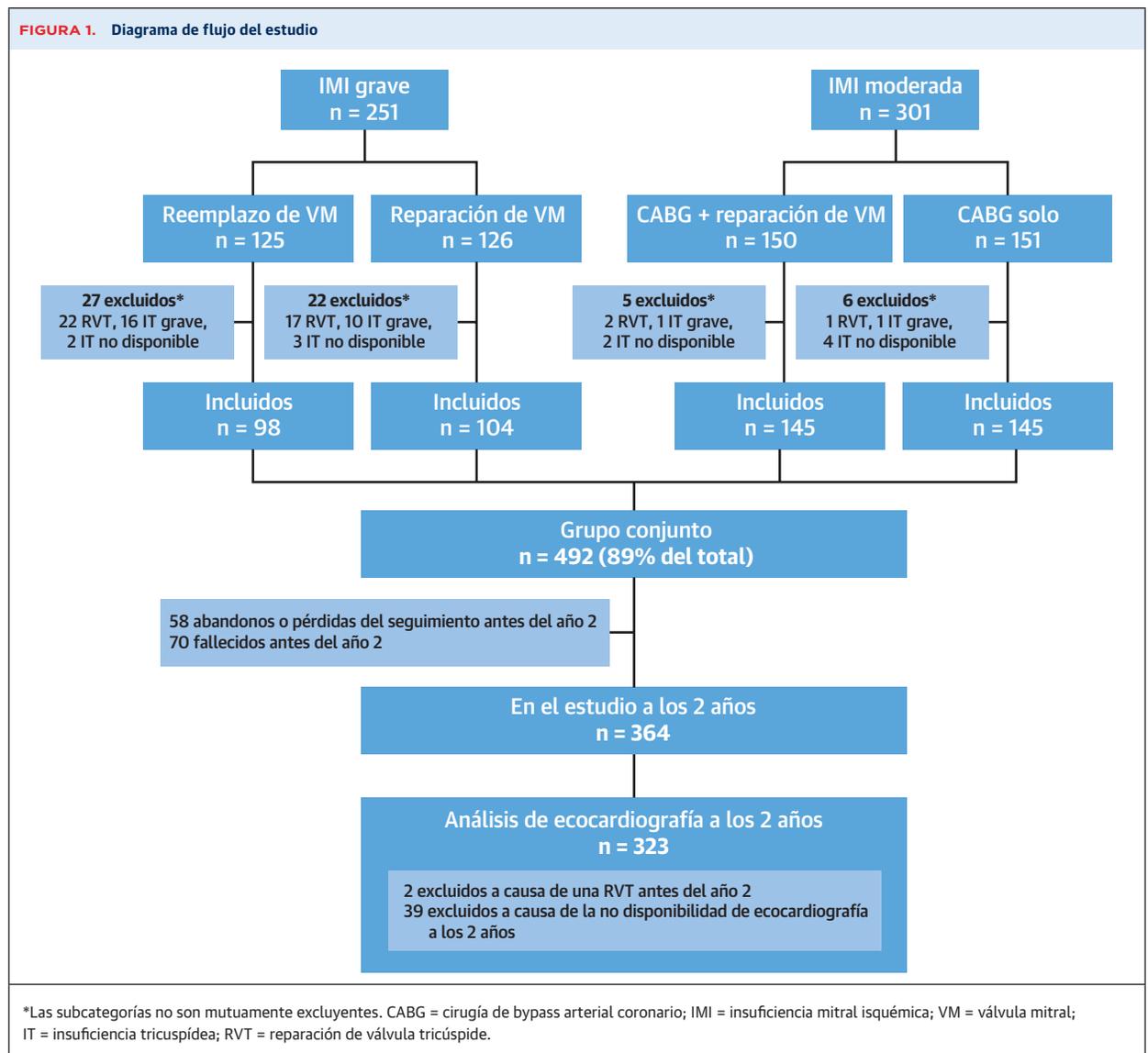
## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>CABG</b>	= cirugía de <i>bypass</i> arterial coronario
<b>DAI</b>	= desfibrilador automático implantable
<b>IMI</b>	= insuficiencia mitral isquémica
<b>IMitral</b>	= insuficiencia mitral
<b>IT</b>	= insuficiencia tricuspídea
<b>MACE</b>	= eventos clínicos adversos mayores
<b>ROC</b>	= características operativas del receptor
<b>VD</b>	= ventrículo derecho
<b>VM</b>	= válvula mitral

<sup>a</sup>Division of Cardiology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; <sup>b</sup>Department of Population Health Science and Policy, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; <sup>c</sup>Section of Adult Cardiac Surgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, Estados Unidos; <sup>d</sup>Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos; <sup>e</sup>Department of Surgery, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos; <sup>f</sup>Cardiothoracic Surgery, Piedmont Heart Institute, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; <sup>g</sup>Division of Cardiovascular Sciences, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Estados Unidos; <sup>h</sup>Cardiothoracic Surgery, Baylor Research Institute, Baylor Scott & White Health, Plano, Texas, Estados Unidos; <sup>i</sup>Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Estados Unidos; <sup>j</sup>Department of Surgery, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California, Estados Unidos; <sup>k</sup>Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; y <sup>l</sup>Division of Cardiac Surgery, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, Estados Unidos. \*Los Drs. Bertrand y Overbey fueron conjuntamente primeros autores y contribuyeron por igual en este trabajo. Erin Iannaccone, MD, fue Editora Asociada Invitada para este artículo. Athena Poppas, MD, fue Editora Jefe Invitada para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 13 de julio de 2020; original revisado recibido el 13 de noviembre de 2020, aceptado el 20 de noviembre de 2020.



tos clínicos independiente que validó (“adjudicó”) la mortalidad y los eventos adversos y un comité de vigilancia de datos y seguridad que supervisó la progresión del ensayo. El protocolo fue aprobado por los comités de ética de investigación clínica de cada centro participante, y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito. Anteriormente se han publicado ya los criterios de inclusión y exclusión completos.

En el presente análisis, se incluyó a todos los pacientes de los dos ensayos clínicos con una IT como máximo moderada a los que no se practicó una intervención concomitante sobre la válvula tricúspide durante la operación quirúrgica realizada para la IMI. En la **figura 1** se muestra la población del estudio.

**ECOCARDIOGRAFÍA.** Todas las exploraciones de ecocardiografía fueron examinadas y analizadas por un labo-

ratorio central independiente. Los parámetros de valoración de la función ventricular izquierda y la IT se evaluaron según lo establecido en las recomendaciones internacionales (14-16). La IT se clasificó en los siguientes grados: inexistente/mínima, leve, moderada o grave, con el empleo de un enfoque integrador (15,16). Los parámetros utilizados para establecer el grado de IT fueron los siguientes: 1) la anchura del estrechamiento denominado *vena contracta*; 2) el radio de la conversión del flujo proximal; y 3) la evaluación cualitativa del chorro de IT del examen de flujo en color, la densidad y la forma de la señal de IT de onda continua y, si se dispone de ello, la señal de flujo de venas hepáticas.

El diámetro del anillo tricúspideo se midió en la fase final de la diástole en una proyección tetracameral apical estándar, según lo establecido en las recomendaciones

**TABLA 1. Características de la cohorte de pacientes en la situación inicial**

	Cohorte total (N = 492)	Grupo de IMI grave (n = 202)	Grupo de IMI moderada (n = 290)	Valor de p
Edad, años	66,3 ± 10,4	68,4 ± 9,8	64,8 ± 10,5	0,0001
Hombres	328 (66,7)	127 (62,9)	201 (69,3)	0,14
ASC, m <sup>2</sup>	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,3	0,03
<b>Antecedentes médicos y quirúrgicos</b>				
Diabetes	205 (41,8)	71 (35,3)	134 (46,2)	0,02
Hipertensión	405 (82,3)	162 (80,2)	243 (83,8)	0,30
Insuficiencia renal	103 (21,0)	54 (26,7)	49 (17,0)	0,009
Infarto de miocardio	343 (69,7)	150 (74,3)	193 (66,6)	0,07
Insuficiencia cardiaca	293 (59,6)	141 (69,8)	152 (52,4)	0,0001
Fibrilación auricular	108 (22,0)	58 (28,7)	50 (17,4)	0,003
Marcapasos permanente o DAI	60 (12,2)	36 (17,8)	24 (8,3)	0,002
<b>Datos ecocardiográficos</b>				
Fracción de eyección VI, %	40,4 ± 11,3	40,8 ± 11,6	40,2 ± 11,2	0,53
iVTSVI, ml/m <sup>2</sup>	60,3 ± 26,0	64,2 ± 26,3	57,6 ± 25,5	0,006
Área efectiva de orificio de regurgitación de la IMitral, cm <sup>2</sup>	0,29 ± 0,14	0,39 ± 0,15	0,23 ± 0,09	< 0,0001
<b>Insuficiencia tricuspídea</b>				
< 0,0001				
Inexistente/mínima	297 (60,4)	97 (48,0)	200 (69,0)	
Leve	153 (31,1)	79 (39,1)	74 (25,5)	
Moderada	42 (8,5)	26 (12,9)	16 (5,5)	
Diámetro del anillo tricuspídeo, mm	38,3 ± 5,2	38,2 ± 5,5	38,3 ± 5,1	0,88
Índice del anillo tricuspídeo, mm/m <sup>2</sup> de ASC	20,3 ± 3	20,5 ± 3	20,1 ± 2,9	0,09
DSPAT, mm	16,8 ± 3,8	16,4 ± 3,7	17 ± 3,9	0,11
Cambio del área fraccional del VD, %	42,4 ± 8,5	42,2 ± 7,8	42,6 ± 9	0,63
Velocidad máxima de regurgitación tricuspídea, cm/s	293,1 ± 54,5	305 ± 49	283,7 ± 56,8	0,0002
<b>Datos operatorios</b>				
Tiempo de <i>bypass</i> cardiopulmonar, min	136,5 ± 54,6	139,8 ± 47,3	134,3 ± 59,2	0,25
Tiempo de pinzamiento aórtico, min	98,2 ± 40,8	101,2 ± 39,6	96,1 ± 41,6	0,17
Reparación de VM	246 (50,0)	97 (48,0)	149 (51,4)	0,46
Reemplazo de VM	106 (21,5)	105 (52,0)	1 (0,3)	< 0,0001
CABG	448 (91,1)	158 (78,2)	290 (100,0)	< 0,0001
Ablación quirúrgica de FA	42 (8,5)	22 (10,9)	20 (6,9)	0,12

Los valores corresponden a media ± DE o a n (%).

FA = fibrilación auricular; ASC = área de superficie corporal; CABG = cirugía de *bypass* arterial coronario; DAI = desfibrilador automático implantable; IMI = insuficiencia mitral isquémica; VI = ventrículo izquierdo; iVTSVI = índice del volumen telesistólico ventricular izquierdo; IMitral = insuficiencia mitral; VM = válvula mitral; VD = ventrículo derecho; DSPAT = desplazamiento sistólico en plano anular tricuspídeo.

(17). La dilatación del anillo tricuspídeo se definió como una dimensión del anillo  $\geq 40$  mm o  $21 \text{ mm/m}^2$ . Asimismo, se realizaron mediciones del tamaño y la función del VD en una proyección centrada en el VD (18).

**DEFINICIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA IT.** La progresión de la IT se definió mediante la combinación de los siguientes criterios: 1) presencia de una IT grave a los 2 años de la asignación aleatoria; 2) reintervención por una IT en un plazo de 2 años tras la aleatorización; o 3) progresión de la IT en 2 grados respecto a la situación inicial a los 2 años de la aleatorización, de manera similar a la definición de la variable de valoración utilizada en el ensayo aleatorizado actualmente en marcha respecto a la cirugía de la VM primaria (NCT02675244). Se evaluó también la presencia de una IT  $\geq$  moderada a los 2 años, con independencia del grado de IT existente en la situación inicial.

Los pacientes que fallecieron antes de la visita de los 2 años (n = 70) o que no acudieron a la evaluación ecocardiográfica a los 2 años (n = 97) fueron excluidos de los análisis de los resultados (figura 1). En el Suplemento tablas 1 y 2 se presenta una información detallada sobre el estado de la IT en la situación inicial y en el último seguimiento, en los pacientes que fallecieron.

**PARÁMETROS DE VALORACIÓN CLÍNICOS.** Los eventos clínicos adversos mayores (MACE) se definieron mediante la combinación de lo siguiente: 1) aumento de  $\geq 1$  clase funcional de la *New York Heart Association*; 2) hospitalización por insuficiencia cardiaca; 3) reintervención quirúrgica sobre la VM; y 4) ictus (10,11). Se evaluó la asociación entre la progresión de la IT o la IT  $\geq$  moderada a los 2 años de la asignación aleatoria y la incidencia de MACE (o de cualquiera de sus componentes) en un plazo de 2 años tras la asignación aleatoria.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Los datos de variables continuas se expresan en forma de media  $\pm$  DE y se compararon con el empleo de pruebas de t de Student, pruebas de Wilcoxon o análisis de la varianza, según procediera. Los datos de variables cualitativas se expresan en forma de porcentajes y se compararon con el empleo de pruebas de  $\chi^2$  o pruebas exactas de Fisher, según procediera. Se llevaron a cabo análisis de regresión logística univariable y multivariable para determinar si alguno de los parámetros iniciales clínicamente relevantes especificados *a priori* (edad, sexo, antecedentes de fibrilación auricular, antecedentes de marcapasos permanente o desfibrilador automático implantable [DAI], área efectiva del orificio de regurgitación de la IMitral, gravedad de la IT, dimensión del anillo tricuspídeo, desplazamiento sistólico en plano anular tricuspídeo, cambio del área fraccional del VD, velocidad máxima de regurgitación tricuspídea, tipo de intervención sobre la VM y ablación quirúrgica concomitante para la fibrilación auricular) mostraba una asociación con la IT  $\geq$  moderada a los 2 años de la asignación aleatoria. Las variables para las que se obtuvo un valor de  $p < 0,15$  en los análisis univariados se tuvieron en cuenta para la inclusión en un modelo de regresión logística multivariable. El modelo final se seleccionó con el empleo de un procedimiento de selección retrógrada de las covariables a incluir. Los resultados se presentan en forma de *odds ratios* con los intervalos de confianza del 95%. Se utilizó un análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) para evaluar la capacidad de discriminación del valor inicial de la dimensión del anillo para predecir la progresión de la IT y la IT  $\geq$  moderada a los 2 años. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos).

## RESULTADOS

**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.** Se incluyó en el estudio a un total de 492 pacientes; 202 pacientes correspondieron al ensayo clínico en la IMI grave y 290 al ensayo clínico en la IMI moderada. En la **tabla 1** se resumen las características de la población del estudio en la situación inicial. La IT en la situación inicial fue inexistente o mínima en un 60,4% de los pacientes, leve en un 31,1% y moderada en un 8,5%, y hubo una mayor proporción de casos de IT moderada en el grupo de IMI grave (26 de 202 [12,9%] frente a 16 de 290 [5,5%]).

De los pacientes que fueron excluidos de este análisis (**figura 1**), un total de 50 tenían una IT inicial grave y/o habían sido tratados con una intervención quirúrgica concomitante sobre la válvula tricúspide a criterio del cirujano durante la operación índice para la IMI. Estos pacientes tenían una edad de  $68,1 \pm 8,8$  años, incluían un 46% de mujeres y presentaban una dimensión del anillo

tricuspídeo en la situación inicial de  $43,2 \pm 6,4$  mm (valor indexado de  $23,1 \pm 3,9$  mm/m<sup>2</sup>). El grado de la IT en la situación inicial fue grave en 20 pacientes (48%), moderado en 11 (26%), leve en 8 (19%), mínima en 2 (5%) y no se indicó en 1 (2%) de los pacientes que fueron tratados con una intervención quirúrgica concomitante sobre la válvula tricúspide.

## PROGRESIÓN DE LA IT TRAS LA CIRUGÍA PARA LA IMI.

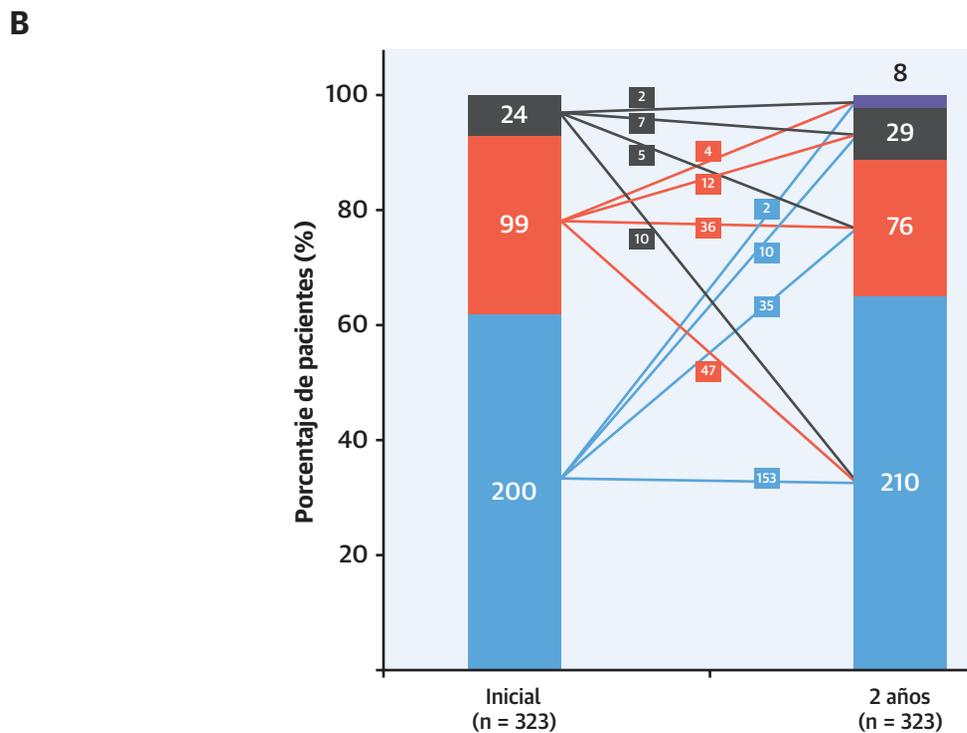
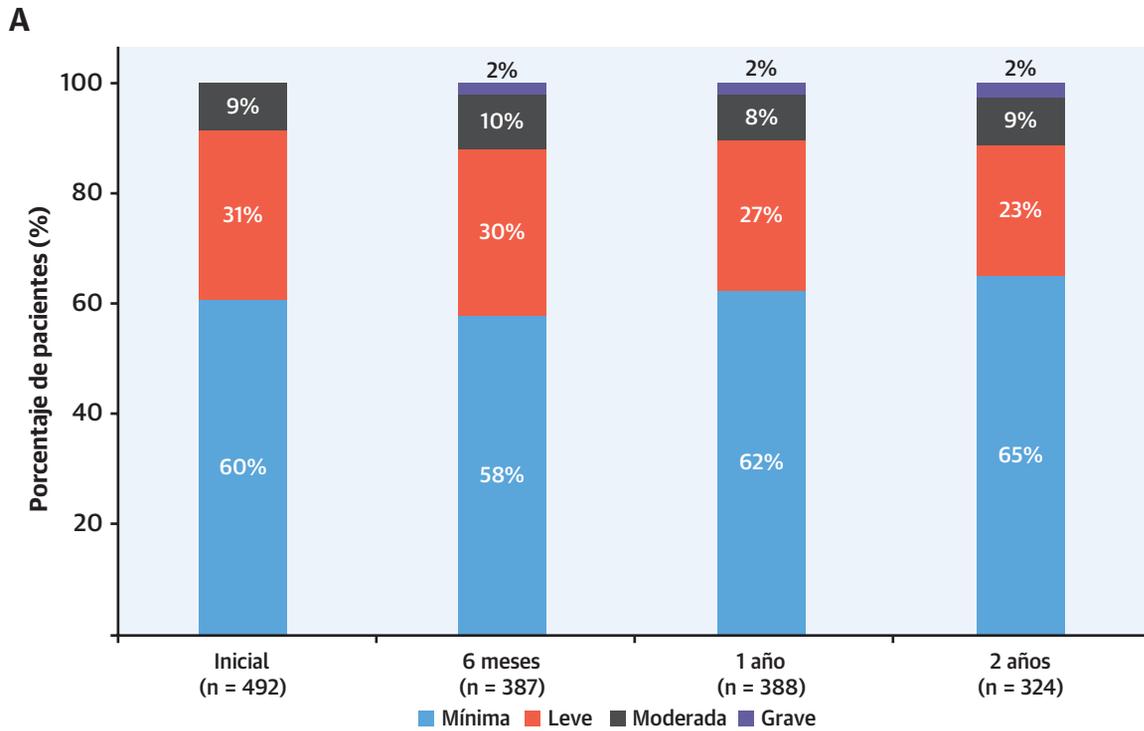
En la **figura 2A** se presenta la IT postoperatoria en cada visita del estudio. A los 2 años de la operación, se observaron signos de progresión de la IT en un 6,2% de los pacientes evaluados (20 de 325). De estos pacientes, 8 tenían una IT grave (el grado de la IT inicial fue inexistente/mínimo en 2 pacientes, leve en 4 pacientes y moderado en 2 pacientes, respectivamente), en 2 pacientes se había realizado una intervención quirúrgica sobre la válvula tricúspide durante el seguimiento (grado de la IT inicial inexistente/mínimo en 1 paciente y leve en 1 paciente) y 10 pacientes habían presentado una progresión de una IT inexistente/mínima a una IT moderada.

Se observó una IT moderada o grave a los 2 años en un 11,5% (37 de 323) de los pacientes, 8 de los cuales presentaron una IT grave y 29 una IT moderada. En la **figura 2B** se muestra la diferencia entre el grado de IT en la situación inicial y el grado de IT a los 2 años en los pacientes para los que se dispuso de datos de seguimiento a los 2 años. Los 2 pacientes a los que se practicó una intervención quirúrgica sobre la válvula tricúspide durante el seguimiento fueron excluidos de este análisis a los 2 años. De los 42 pacientes con una IT moderada en la situación inicial, 15 (36%) fallecieron durante el seguimiento de 2 años y en 3 pacientes no se dispuso de ecocardiografía a los 2 años. De los 24 pacientes con una IT moderada en la situación inicial para los que se dispuso de datos de seguimiento de 2 años, 5 presentaron una IT leve y 10 tan solo una IT inexistente/mínima en la visita de seguimiento realizada a los 2 años. En el **Suplemento figura 1** se presenta la IT postoperatoria en el subgrupo de pacientes con un seguimiento ecocardiográfico completo en cada punto temporal de evaluación del estudio.

## FACTORES INICIALES PREDICTIVOS DE LA IT POSTOPERATORIA.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes con una progresión de la IT y los pacientes sin progresión por lo que respecta al grado de IT en la situación inicial, la dimensión del anillo tricuspídeo o las características de la intervención; sin embargo, el número de pacientes con progresión de la IT fue bajo. En la **tabla 2** se resumen las características iniciales y de la intervención de mayor interés en los pacientes con y sin una IT  $\geq$  moderada a los 2 años. En el análisis univariable, el grado de la IT en la situación inicial, la dimensión del anillo tricuspídeo, la fibrilación auricular, la ablación quirúrgica para la fibrilación auricular y el sexo masculino mostraron dife-

**FIGURA 2.** IT en la situación inicial y en diferentes fases del seguimiento



**(A)** Grado de insuficiencia tricuspídea (IT) en la cohorte de estudio en la situación inicial y a los 6 meses, 1 año y 2 años de la intervención quirúrgica índice. **(B)** Grado de IT en la situación inicial y a los 2 años de la intervención quirúrgica índice en los pacientes en los que se dispuso de un seguimiento de 2 años (n = 323, con la exclusión de 1 paciente con un seguimiento de ecocardiografía de 2 años al que se practicó una intervención quirúrgica sobre la válvula tricúspide en ese periodo). Se presenta el cambio de la IT hasta los 2 años respecto a la situación inicial (número absoluto de pacientes).

**TABLA 2. Características iniciales y operatorias de los pacientes con y sin una IT  $\geq$  moderada a los 2 años de seguimiento**

	Todos los pacientes (N = 323)	IT $\geq$ moderada a los 2 años (n = 37)	IT < moderada a los 2 años (n = 286)	Valor de p
Edad, años	65,6 $\pm$ 10,1	68,5 $\pm$ 10,7	65,3 $\pm$ 10,0	0,07
Hombres	220 (68,1)	20 (54,1)	200 (69,9)	0,05
ASC, m <sup>2</sup>	1,9 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,3	0,27
Antecedentes médicos y quirúrgicos				
FA	66 (20,6)	17 (45,9)	49 (17,3)	< 0,0001
Marcapasos permanente o DAI (en la situación inicial)	31 (9,6)	6 (16,2)	25 (8,7)	0,15
Ensayo clínico de la IMI grave	129 (39,9)	19 (51,4)	110 (38,5)	0,13
Datos ecocardiográficos				
iVTSVI, ml/m <sup>2</sup>	60,2 $\pm$ 24,6	53,0 $\pm$ 22,1	61,1 $\pm$ 24,8	0,06
Área efectiva de orificio de regurgitación de la IMitral, cm <sup>2</sup>	0,29 $\pm$ 0,15	0,30 $\pm$ 0,12	0,29 $\pm$ 0,15	0,81
IT				
Inexistente/mínima	200 (61,9)	12 (32,4)	188 (65,7)	
Leve	99 (30,7)	16 (43,2)	83 (29,0)	
Moderada	24 (7,4)	9 (24,3)	15 (5,2)	
Diámetro del anillo tricuspídeo, mm	38 $\pm$ 5,2	39,6 $\pm$ 5,1	37,8 $\pm$ 5,1	0,04
Índice del anillo tricuspídeo, mm/m <sup>2</sup> de ASC	20,1 $\pm$ 2,9	21,6 $\pm$ 2,8	19,9 $\pm$ 2,9	0,0008
DSPAT, mm	16,8 $\pm$ 4	16,7 $\pm$ 3,8	16,9 $\pm$ 4	0,85
Cambio del área fraccional del VD, %	42,5 $\pm$ 8,4	43,1 $\pm$ 6,9	42,4 $\pm$ 8,5	0,67
Velocidad máxima de IT, cm/s	290 $\pm$ 51,4	301,8 $\pm$ 51,6	288 $\pm$ 51,2	0,15
Datos operatorios				
Tiempo de <i>bypass</i> cardiopulmonar, min	136,5 $\pm$ 53	136,3 $\pm$ 46,7	136,5 $\pm$ 53,8	0,98
Tiempo de pinzamiento aórtico, min	99,7 $\pm$ 37,9	101,5 $\pm$ 39,6	99,5 $\pm$ 37,8	0,76
Reparación de VM	170 (52,6)	21 (56,8)	149 (52,1)	0,59
Reemplazo de VM	66 (20,4)	7 (18,9)	59 (20,6)	0,81
CABG	300 (92,9)	34 (91,9)	266 (93,0)	0,74
Ablación quirúrgica de FA	23 (7,1)	7 (18,9)	16 (5,6)	0,01

Los valores corresponden a media  $\pm$  DE o a n (%).  
IT = insuficiencia tricuspídea; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

rencias entre los 2 grupos de pacientes. En el análisis multivariable, el grado de IT en la situación inicial, la ablación quirúrgica concomitante para la fibrilación auricular y la dimensión del anillo tricuspídeo indexada fueron factores predictivos independientes para la aparición postoperatoria de una IT  $\geq$  moderada (**tabla 3**).

**RECIDIVA DE LA IMITRAL E IMPLANTE DE MARCAPASOS/DAI.** En los pacientes que sobrevivieron hasta los 2 años en los que se dispuso de información sobre la progresión o no de la IT, se observó una recidiva postoperatoria de una IMitral  $\geq$  moderada en 60 (19,3%) de 311 pacientes al cabo de 1 año y en 65 (20,1%) de 323 pacientes a los 2 años. La tasa de progresión de la IT y la de una IT  $\geq$  moderada a los 2 años fueron del 13,3% (8 de 60) y del 20,7% (12 de 58), respectivamente, en los pacientes que presentaron una recidiva de la IMitral al cabo de 1 año. Estos valores fueron inferiores en los pacientes sin recidiva de la IMitral, en los que la progresión de la IT y la IT  $\geq$  moderada a los 2 años se observaron tan solo en un 4,4% (11 de 251) y un 8,8% (22 de 251) de los casos (**tabla 4**).

En el conjunto de los 492 pacientes incluidos en este estudio, durante el período de seguimiento de 2 años, a un total de 69 pacientes se les implantó un marcapasos permanente o un DAI, aparte de los 60 pacientes que te-

nían ya antecedentes de implante de un marcapasos o un DAI en la situación inicial. La proporción de pacientes con una IT  $\geq$  moderada a los 2 años fue mayor en los pacientes portadores de un marcapasos permanente o un DAI a los 2 años de la asignación aleatoria (**tabla 4**).

**DILATACIÓN DEL ANILLO TRICUSPÍDEO.** En la situación inicial, la medida del anillo tricuspídeo en la población del estudio fue de 38,3  $\pm$  5,2 mm (o 20,3  $\pm$  3 mm/m<sup>2</sup> para el valor indexado respecto al área de superficie corporal). Se observó una asociación entre un grado de IT superior en la situación inicial y un mayor tamaño del anillo (37,6  $\pm$  5,0 mm en los pacientes con una IT inexis-

**TABLA 3. Factores predictivos iniciales independientes para la IT  $\geq$  moderada a los 2 años**

	OR (IC del 95%)	Valor de p
IT en la situación inicial		
Leve frente a inexistente/mínima	2,51 (1,11-5,66)	0,002
Moderada frente a inexistente/mínima	6,66 (2,31-19,23)	
Índice del anillo tricuspídeo, mm/m <sup>2</sup> de ASC	1,17 (1,03-1,34)	0,02
Ablación quirúrgica de FA	3,44 (1,20-9,84)	0,02

IC = intervalo de confianza; OR = *odds ratio*; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

**TABLA 4. Progresión de la IT e IT  $\geq$  moderada a los 2 años según la recidiva de la IMitral y la presencia de un marcapasos/DAI tras 1 año y 2 años de seguimiento**

	IMitral $\geq$ moderada a 1 año		Valor de p	IMitral $\geq$ moderada a 2 años*		Valor de p
	Sí	No		Sí	No	
Progresión de la IT	8/60 (13,3)	11/251 (4,4)	0,02	6/65 (9,2)*	12/258 (4,7)	0,22
IT $\geq$ moderada	12/58 (20,7)	22/251 (8,8)	0,009	13/65 (20)	24/258 (9,3)	0,02
	Marcapasos o DAI al llegar a 1 año		Valor de p	Marcapasos o DAI al llegar a 2 años		Valor de p
	Sí	No		Sí	No	
Progresión de la IT	6/79 (7,6)	14/246 (5,7)	0,59	7/87 (8,0)	13/238 (5,5)	0,39
IT $\geq$ moderada	15/78 (19,2)	22/245 (9,0)	0,01	16/85 (18,8)	21/238 (8,8)	0,01

Los valores corresponden a n/N observados (%). \* 2 pacientes a los que se practicó una intervención quirúrgica sobre la VM entre el año 1 y el año 2 fueron excluidos del denominador.  
Abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

tente/mínima,  $39,0 \pm 5,6$  mm en los pacientes con una IT leve y  $40 \pm 5,2$  mm en los pacientes con una IT moderada, respectivamente;  $p = 0,003$ ) (Suplemento figura 2).

Se observó la presencia de una dilatación del anillo tricuspídeo según lo definido en las guías ( $\geq 40$  mm o  $21 \text{ mm/m}^2$ ) en 269 (54,8%) de 491 pacientes. Por lo que respecta a la relación de este parámetro con el grado de IT en la situación inicial, 145 de 296 pacientes con una IT inexistente/mínima (49,0%), 91 de 153 pacientes con una IT leve (59,5%) y 33 de 42 pacientes con una IT moderada (78,6%) presentaron una dilatación del anillo. En la figura 3 se muestra visualmente el valor de la dilatación del anillo tricuspídeo en la situación inicial para predecir la progresión de la IT o la IT  $\geq$  moderada a los 2 años (puede consultarse información adicional al respecto en el Suplemento tabla 3). El análisis de la curva ROC para investigar el valor de la dimensión del anillo sin indexar e indexado para predecir la progresión de la IT a los 2 años (área bajo la curva, 0,58 y 0,56, respectivamente), o para predecir la presencia de una IT  $\geq$  moderada a los 2 años (área bajo la curva, 0,60 y 0,65), no identificó valores de corte de la dimensión del anillo que tuvieran una sensibilidad y especificidad  $> 60\%$ .

**INFLUENCIA DEL ENSAYO Y EL GRUPO DE ALEATORIZACIÓN EN LA PROGRESIÓN DE LA IT.** En el ensayo clínico de la IMI grave, se observó una progresión de la IT en 6 de 129 pacientes que sobrevivieron hasta los 2 años (4,7%), y hubo una IT  $\geq$  moderada en 19 (14,7%) de 129. En el ensayo clínico de la IMI moderada, se produjo una progresión de la IT en 14 de 196 pacientes que sobrevivieron hasta los 2 años (7,1%), y hubo una IT  $\geq$  moderada en 18 (9,3%) de 194. Las diferencias entre los ensayos no fueron significativas ( $p = 0,36$  para la progresión de la IT;  $p = 0,13$  para la diferencia en la IT  $\geq$  moderada). Además, la gravedad de la IMitral de la situación inicial (área efectiva del orificio de regurgitación) no tuvo valor predictivo para la progresión de la IT ni para la IT  $\geq$  moderada a los 2 años (tabla 2).

En el Suplemento tabla 4 se resumen las diferencias existentes entre los diversos grupos de aleatorización. De

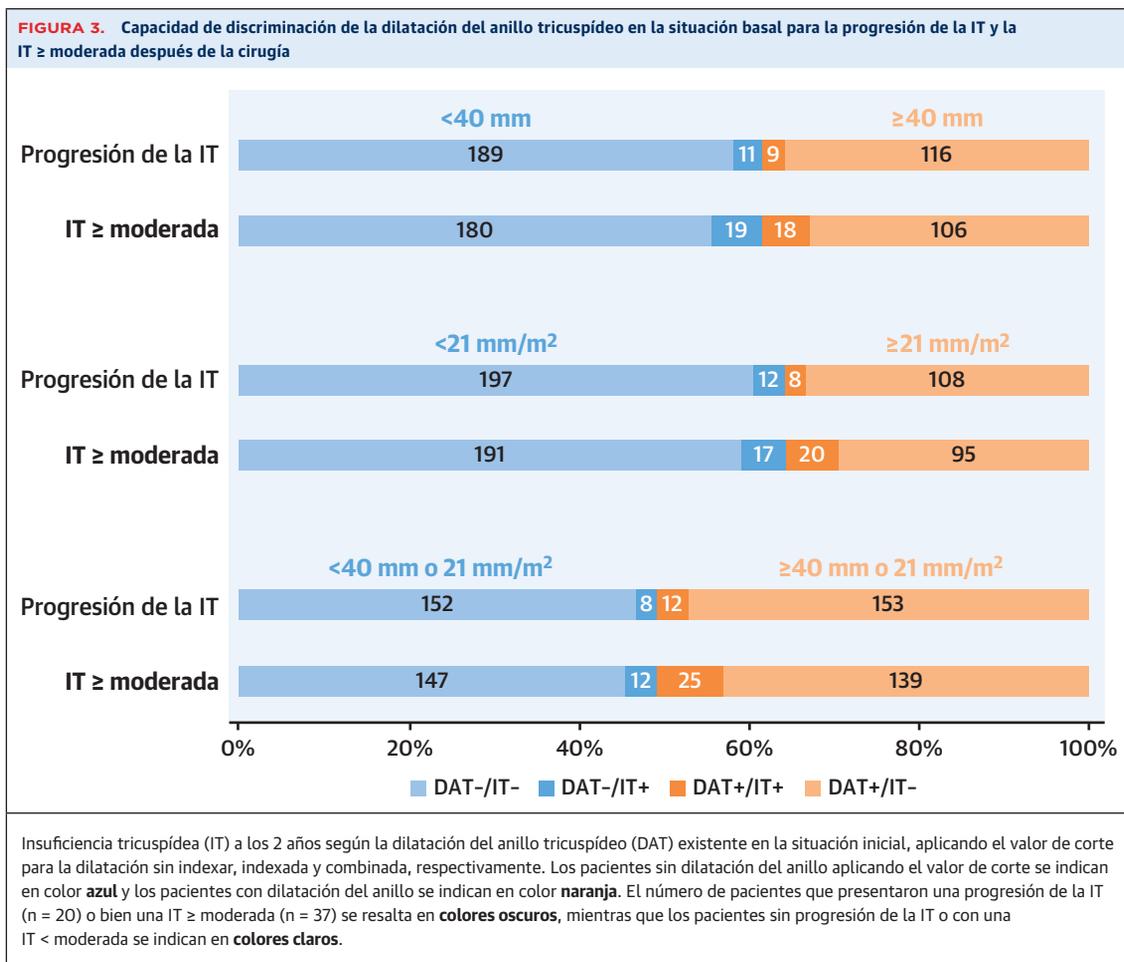
forma resumida, en el ensayo clínico de la IMI grave hubo una tendencia a una mayor frecuencia de la IT  $\geq$  moderada a los 2 años tras la reparación de la VM en comparación con lo observado tras el reemplazo de la VM (13 de 68 [19%] frente a 6 de 61 [9,8%];  $p = 0,14$ ). En el ensayo clínico de la IMI moderada, la progresión de la IT tendió a ser mayor tras una intervención de CABG sola en comparación con lo observado tras una intervención de CABG + reparación (progresión de la IT en 9 de 94 [9,6%] pacientes frente a 5 de 102 [4,9%];  $p = 0,20$ ).

**INFLUENCIA DE LA INTERVENCIÓN DE BYPASS EN LA ARTERIA CORONARIA DERECHA.** Se revascularizó la arteria coronaria derecha en un total de 73 pacientes (14,9%), de los cuales 53 formaban parte de los 290 pacientes incluidos en el ensayo clínico de la IMI moderada y 20 formaban parte de los 201 pacientes incluidos en el ensayo clínico de la IMI grave. Se había realizado un *bypass* en la arteria coronaria derecha en 3 de los 20 pacientes con una progresión de la IT a los 2 años (15%), en comparación con 47 de los 304 pacientes sin progresión de la IT (15,5%;  $p > 0,99$ ). El *bypass* de la arteria coronaria derecha tendió a ser más frecuente en los pacientes con una IT inferior a la moderada a los 2 años (47 de 285 pacientes [16,5%]) en comparación con los pacientes con una IT  $\geq$  moderada a los 2 años (3 de 37 pacientes [8,1%]), si bien este resultado no alcanzó significación estadística ( $p = 0,19$ ).

**RESULTADOS CLÍNICOS.** La progresión de la IT y la presencia de una IT  $\geq$  moderada a los 2 años se asociaron a la aparición de MACE durante el período de seguimiento de 2 años (tabla 5). Concretamente, hubo un mayor porcentaje de pacientes con IT posoperatoria que presentaron un aumento de  $\geq 1$  clase funcional de la *New York Heart Association* durante el seguimiento y/o una mayor tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

## DISCUSIÓN

En este análisis se investigó la evolución de la IT no grave que no se corrigió durante una intervención quirúrgica para la IMI en 2 ensayos prospectivos y aleatorizados.



Los resultados clave del estudio son los siguientes: 1) la incidencia de progresión de la IT (6%) y la incidencia de aparición de una IT  $\geq$  moderada (11%) a los 2 años de la cirugía de la IMI es inferior a la esperada en función de lo indicado por los datos retrospectivos; 2) la dilatación del anillo tricuspídeo en la situación inicial (40 mm o 21 mm/m<sup>2</sup>) no tiene valor predictivo para la progresión de la IT y tiene una capacidad de discriminación baja para la presencia de una IT  $\geq$  moderada en un plazo de

2 años; y 3) tanto la progresión de la IT como la IT  $\geq$  moderada a los 2 años se asocian a la recidiva postoperatoria de la IMitral y a la presencia de un marcapasos permanente, así como a una mayor tasa de eventos clínicos durante el seguimiento (**ilustración central**).

**INCIDENCIA DE LA PROGRESIÓN DE LA IT DESPUÉS DE LA CIRUGÍA PARA LA IMI.** A diferencia de la multitud de estudios y del debate continuado existente respecto a la

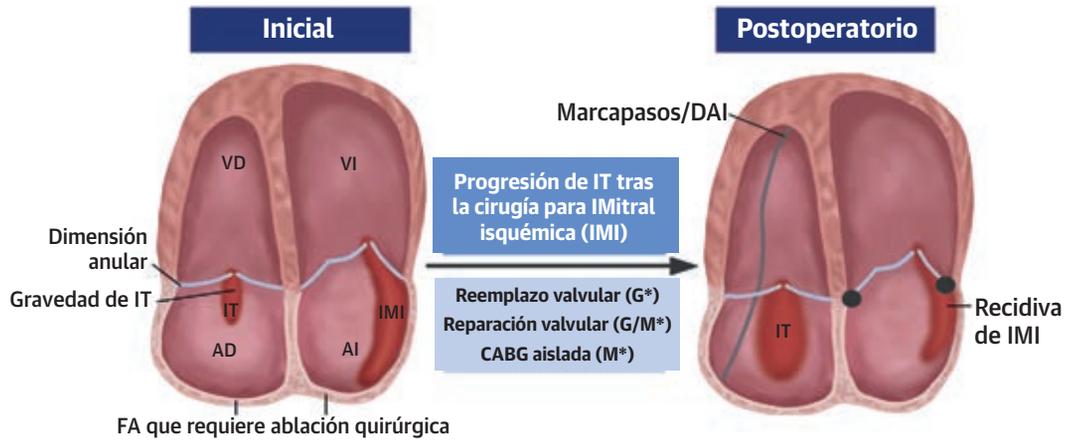
**TABLA 5. Eventos clínicos en pacientes con o sin progresión de la IT e IT  $\geq$  moderada**

	Ausencia de progresión (n = 305)	Progresión de la IT (n = 20)	Valor de p	IT < moderada a los 2 años (n = 286)	IT $\geq$ moderada a los 2 años (n = 37)	Valor de p
MACE	69/305 (22,6)	11/20 (55,0)	0,003	64/286 (22,4)	14/37 (37,8)	0,04
Aumento de $\geq 1$ clase funcional de la NYHA	23/299 (7,7)	4/19 (21,1)	0,07	20/280 (7,1)	7/37 (18,9)	0,03
Rehospitalización por insuficiencia cardíaca	44/305 (14,4)	9/20 (45,0)	0,002	41/286 (14,3)	10/37 (27,0)	0,05
Cirugía de la VM después de la intervención quirúrgica índice	4/305 (1,3)	2/20 (10,0)	0,05	3/286 (1,0)	1/37 (2,7)	0,39
Ictus	7/305 (2,3)	0/20 (0,0)	>0,99	7/286 (2,4)	0/37 (0,0)	> 0,99

Los valores corresponden a n/N observados (%).

MACE = eventos adversos clínicos mayores; NYHA = New York Heart Association; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Progresión de la insuficiencia tricuspídea después de la cirugía cardíaca para una insuficiencia mitral isquémica



	Tasa		Asociado a	
	A los 2 años	Inicial	Posoperatorio	
Progresión de IT	6,2%		• Recidiva de IMI	
IT ≥ moderada	11,5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado de IT inicial</li> <li>• Dimensión anular tricuspídea (indexada)</li> <li>• Ablación quirúrgica de FA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recidiva de IMI</li> <li>• Marcapasos permanente/DAI</li> </ul>	

Bertrand, P.B. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):713-24.

A los 2 años de una intervención quirúrgica para una insuficiencia mitral isquémica (IMI), la progresión de la insuficiencia tricuspídea (IT) no es tan frecuente como en general se prevé. La IT postoperatoria depende no solo de los factores de riesgo preoperatorios (IT en la situación inicial, tamaño del anillo tricuspídeo o presencia de fibrilación auricular) sino que se asocia también a factores postoperatorios como la recidiva de la insuficiencia mitral y la presencia de un marcapasos permanente/desfibrilador. \*M = ensayo clínico en la IMI moderada; \*G = ensayo clínico en la IMI grave; FA = fibrilación auricular; CABG = cirugía de *bypass* arterial coronario; DAI = desfibrilador automático implantable; AI = aurícula izquierda; VI = ventrículo izquierdo; AD = aurícula derecha; VD = ventrículo derecho.

progresión de la IT tras una intervención quirúrgica para una valvulopatía primaria de la VM, los datos sobre la progresión de la IT después de una operación para la IMI son escasos y se limitan a observaciones retrospectivas. En los pacientes con IMI, dada la presencia de una insuficiencia cardíaca clínica y una cardiopatía isquémica (que puede comportar incluso una isquemia del VD), es de prever que la prevalencia y la trascendencia de la IT secundaria sean altas, y podría ser necesario utilizar un umbral para la intervención sobre la válvula tricúspide durante la cirugía de la IMitral más bajo que el aplicado en el caso de la IMitral primaria (19). Matsunaga y Duran (7) observaron una IT ≥ moderada en > 50% de los pacientes en un plazo de 1 a 3 años tras la reparación de la VM por una IMI. Otros grupos de investigación han descrito una IT ≥ moderada a los 5 años de la cirugía para la IMI en un 31% de los pacientes con una IT inicial mínima o leve (8), o una progresión de la IT de como mínimo 2 grados de IT en un 25% de los pacientes ~ 7 años después de una intervención quirúrgica para una IMitral secundaria (66% de etiología isquémica) (9).

Sin embargo, la gravedad de la IT puede ser dinámica y depender de la carga (20), y los análisis de bases de datos

retrospectivos predisponen a la inclusión de pacientes más graves en una situación de descompensación, cuando solicitan atención médica o ingresan en el hospital. En el presente estudio, los datos de ecocardiografía se obtuvieron de manera prospectiva en puntos temporales de valoración predefinidos, en pacientes tratados con medicación para la insuficiencia cardíaca a criterio de los investigadores. Este estudio aporta nuevos datos importantes para la percepción actual de esta cuestión por cuanto muestra una tasa de progresión de la IT y de aparición de una IT ≥ moderada tras la cirugía para la IMI que es varias veces inferior a la anteriormente descrita.

**DILATACIÓN DEL ANILLO TRICUSPÍDEO.** En este estudio, la dimensión del anillo tricuspídeo en la situación inicial mostró una correlación con la gravedad inicial de la IT, lo cual confirma el valor de la dimensión del anillo tricuspídeo como marcador indirecto de la gravedad de la IT (1). No obstante, el rendimiento de este parámetro para la predicción de la progresión de la IT o de la IT ≥ moderada fue bajo, a pesar de haber buscado otros valores de corte alternativos (superiores) en el análisis de

la curva ROC. La medición del anillo tricuspídeo en la ecocardiografía bidimensional tiene limitaciones bien conocidas, dada la forma tridimensional no circular del anillo (21,22). Aunque se ha recomendado la determinación del tamaño tridimensional del anillo, una estrategia basada en una medición tridimensional del anillo no permitió mejorar el valor predictivo para la progresión de la IT tras la cirugía para una IMitral primaria (23). El remodelado inverso del VD después de un tratamiento de CABG en pacientes con isquemia preoperatoria del VD y una dilatación anular podría desempeñar un papel en especial en una población con IMI (un 35% de los pacientes con una IT moderada en la situación inicial mostraron una mejora de la IT tras la intervención quirúrgica). Además, la asociación entre la IT postoperatoria y la recidiva postoperatoria de la IMitral dependiente del tiempo y el implante de un marcapasos, características ambas de una prevalencia elevada en la población con IMI, interfiere probablemente en el valor predictivo del tamaño del anillo tricuspídeo en la situación inicial.

**CONSECUENCIA CLÍNICAS.** A pesar de la incidencia inferior a la esperada de la progresión de la IT y el grado de IT  $\geq$  moderado a los 2 años, en el presente estudio se ha confirmado la repercusión clínica de la progresión de la IT después de una intervención quirúrgica para la IMI. Cada vez hay más evidencias epidemiológicas que sugieren que tanto la IT como la progresión de la IT se asocian a eventos clínicos y a un deterioro de los resultados clínicos a largo plazo (24-27). Continúan estando justificadas las medidas destinadas a reducir y/o evitar la IT posoperatoria en los pacientes con IMI. Sin embargo, el bajo valor discriminativo de la dimensión del anillo tricuspídeo en este análisis no respalda la aplicación sistemática de la reparación concomitante de la válvula tricúspide basándose tan solo en la dimensión del anillo tricuspídeo. Otros factores predictivos de la IT  $\geq$  moderada fueron la IT en la situación inicial y la ablación quirúrgica concomitante para la fibrilación auricular. La fibrilación auricular es un factor predictivo conocido de la progresión de la IT en los pacientes con disfunción ventricular izquierda (27) y tras la reparación de la VM (28), por cuanto el remodelado y la dilatación biauriculares continuados causan una IT progresiva. Los pacientes a los que se practicó una ablación quirúrgica para la fibrilación auricular en los ensayos constituían probablemente un subgrupo de pacientes con fibrilación auricular persistente o resistente al tratamiento, en los que hay un mayor riesgo de presentar un remodelado auricular continuado y una IT. Queda por determinar si la IT no grave debe tratarse o no durante la cirugía para la IMI en este subgrupo.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Este estudio fue un análisis secundario *post hoc* realizado con el empleo de los datos de 2 ensayos prospectivos, controlados y aleatori-

zados. La duración del seguimiento se limitó a 2 años. Será importante realizar un seguimiento más prolongado de esta población de pacientes para determinar la ulterior progresión de la IT, los factores predictivos de la progresión y su trascendencia clínica. En este análisis transversal a los 2 años hay un posible sesgo de supervivencia, así como un posible sesgo de determinación debido a los pacientes en los que se perdió el seguimiento. Sin embargo, al incluir los datos de ecocardiografía disponibles de la última visita de los pacientes que fallecieron o en los que se perdió el seguimiento, la tasa global de progresión de la IT se mantiene en un valor similar (Suplemento tablas 1 y 2). En este estudio se ha incluido a pacientes con una IMI moderada y con una IMI grave que fueron tratados con un reemplazo de la VM, una reparación de la VM o solamente un CABG. No obstante, ese enfoque no interfirió en los resultados del estudio, como indica la comparación de los dos ensayos y de los grupos de aleatorización (Suplemento tabla 4). Por último, no se supervisaron los tratamientos médicos utilizados durante el seguimiento, y el análisis no tiene en cuenta tampoco la influencia de la existencia postoperatoria de fibrilación auricular, hipertensión pulmonar o un infarto de miocardio en el período sobre la progresión postoperatoria de la IT.

## CONCLUSIONES

Después de una intervención quirúrgica para la IMI, la progresión de la IT no grave no reparada es infrecuente. La dilatación del anillo tricuspídeo en la situación inicial no tiene valor predictivo para la progresión de la IT, y aunque muestra una asociación, tan solo tiene una capacidad predictiva baja para la IT  $\geq$  moderada a los 2 años. Tanto la progresión de la IT como la presencia de una IT  $\geq$  moderada a los 2 años de la intervención quirúrgica para la IMI se asocian a unas tasas elevadas de eventos clínicos.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

La *Cardiothoracic Surgical Trials Network* (CTSN) cuenta con el apoyo de un acuerdo de cooperación (U01 HL088942) financiado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* y el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* de los *National Institutes of Health*, y de los *Canadian Institutes for Health Research*. Las opiniones expresadas en este artículo son las de los autores y no reflejan necesariamente las del *National Heart, Lung, and Blood Institute*, el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, los *National Institutes of Health* o el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. El Dr. Ailawadi ha recibido honorarios (grado modesto) de Medtronic, Edwards, Abbott, Admedus y Gore. El Dr. Thourani ha formado parte del Consejo Asesor (grado modesto) de Gore Vascular; y ha recibido subvenciones de investigación (grado modesto) de Abbott Vascular, Boston Scientific, Edwards Lifesciences y Jenavalve. El Dr. Mack ha

recibido honorarios (grado modesto) de Gore; y ha recibido subvenciones de investigación (grado modesto) de Edwards Lifesciences, Medtronic y Abbott. El Dr. Gillinov ha sido consultor (grado significativo) de Medtronic, AtriCure, Edwards Lifesciences, Abbott, CryoLife y ClearFlow; y tiene intereses en la propiedad (grado significativo) de ClearFlow. El Dr. Giustino ha recibido honorarios (grado modesto) de Bristol Myers Squibb. El Dr. O'Gara ha formado parte del comité ejecutivo del ensayo Apollo (TMVR) (grado modesto) para Medtronic; ha formado parte del comité ejecutivo del ensayo Early TAVR (grado modesto) para Edwards Lifesciences; y ha formado parte del Consejo Asesor Científico (grado modesto) de MedTrace. El Dr. Gammie ha sido consultor (grado modesto) de Edwards Lifesciences. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Annetine C. Gelijns, Department of Population Health Science and Policy, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L. Levy Place, Box 1077, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: Annetine.gelijns@mssm.edu. Twitter: @CTSN16.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

Después de una intervención quirúrgica para la IMitral isquémica, la progresión de la IT postoperatoria depende no solo de factores de riesgo preoperatorios como el tamaño del anillo o la fibrilación auricular, sino también de factores postoperatorios, como la IMitral residual o recidivante y el uso de un marcapasos permanente o un desfibrilador.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarios nuevos estudios para examinar la evolución natural de la IT después de la cirugía para la IMitral isquémica y para identificar a los pacientes en los que puede aportar un beneficio la intervención concomitante sobre la válvula tricúspide.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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;79:127-32.
- David TE, David CM, Manhiot C. When is tricuspid valve annuloplasty necessary during mitral valve surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:1043-4.
- Dion RA. Is the air in Toronto, Rochester, and Cleveland different from that in London, Monaco, Leiden, Genk, Milan, and New York? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:1040-3.
- Gillinov M, Mick S, McCurry K, Navia J. The tricuspid valve: if it's not broken, don't fix it. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:108-9.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 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:e57-185.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
- Matsunaga A, Duran CM. Progression of tricuspid regurgitation after repaired functional ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2005;112:1453-7.
- Navia JL, Elgharably H, Javadikasgari H, et al. Tricuspid regurgitation associated with ischemic mitral regurgitation: characterization, evolution after mitral surgery, and value of tricuspid repair. *Ann Thorac Surg* 2017;104:501-9.
- De Bonis M, Lapenna E, Pozzoli A, et al. Mitral valve repair without repair of moderate tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2015;100:2206-12.
- Acker MA, Parides MK, Perrault LP, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370:23-32.
- Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;371:2178-88.
- Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2016;374:344-53.
- Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2016;374:1932-41.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:303-71.
- Antunes MJ, Rodriguez-Palmares J, Prendergast B, et al. Management of tricuspid valve regurgitation: position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:1022-30.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713, quiz 786-8.
- De Bonis M, Lapenna E, Sorrentino F, et al. Evolution of tricuspid regurgitation after mitral valve repair for functional mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:600-6.
- Topilsky Y, Tribouillois C, Michelena HI, Pislaru S, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. Pathophysiology of tricuspid regurgitation: quantitative Doppler echocardiographic assessment of respiratory dependence. *Circulation* 2010;122:1505-13.
- Addetia K, Muraru D, Veronesi F, et al. 3-Dimensional echocardiographic analysis of the tricuspid annulus provides new insights into tricuspid valve geometry and dynamics. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:401-12.
- Volpato V, Lang RM, Yamat M, et al. Echocardiographic assessment of the tricuspid annulus: the effects of the third dimension and measurement methodology. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:238-47.
- Sordelli C, Lancellotti P, Carlomagno G, et al. Tricuspid annular size and regurgitation progression after surgical repair for degenerative mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2016;118:424-31.
- Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:405-9.
- Benfari G, Antoine C, Miller WL, et al. Excess mortality associated with functional tricuspid regurgitation complicating heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation* 2019;140:196-206.

26. Prihadi EA, van der Bijl P, Gursoy E, et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J* 2018;39: 3574-81.

27. Kazum SS, Sagie A, Shochat T, et al. Prevalence, echocardiographic correlations, and clinical outcome of tricuspid regurgitation in patients with significant left ventricular dysfunction. *Am J Med* 2019;132:81-7.

28. Matsuyama K, Matsumoto M, Sugita T, Nishizawa J, Tokuda Y, Matsuo T. Predictors of residual tricuspid regurgitation after mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75: 1826-8.

---

**PALABRAS CLAVE** cardiopatía isquémica, insuficiencia mitral, cirugía de válvula mitral, dilatación de anillo tricuspídeo, insuficiencia tricuspídea

---

**APÉNDICE** Pueden consultarse las tablas y una figura complementaria y una lista de los investigadores del CTSN en la versión *online* de este artículo.

## COMENTARIO EDITORIAL

# ¿Reparar o no reparar? El eterno dilema de la tricúspide



Elena Fortuny

Alberto Pérez-Castellanos, MD\*, Julián Palacios-Rubio, MD\*, Elena Fortuny, MD, PhD\*

La decisión sobre si se debe reparar o no la insuficiencia tricúspide (IT) en un paciente que va a ser intervenido de una valvulopatía izquierda continúa siendo un tema de encarnizado debate (1). Al igual que en tiempos pasados convivieron los nebulosos fantasmas de W. Shakespeare en Hamlet con la nítida fisiología científica de W. Harvey en su ensayo sobre la circulación de la sangre(2), en nuestros días, la clarividencia de la *medicina basada en la evidencia*, ¿es posible que aún esconda áreas brumosas como ésta?

Las guías de práctica clínica actuales(3,4) indican que se debe realizar una intervención sobre la válvula tricúspide en aquellos pacientes que van a ser sometidos a cirugía valvular izquierda y que presentan una IT severa (grado de recomendación I), que se debe también plantear en pacientes con IT leve a moderada que presentan dilatación del anillo ( $\geq 40$  mm o  $\geq 21$  mm/m<sup>2</sup>) o signos y síntomas de fallo derecho (grado de recomendación IIa en las guías americanas y IIb en las guías europeas). Sin embargo se deben tener en cuenta dos aspectos: por una parte, estas recomendaciones están basadas en estudios no aleatorizados (nivel de evidencia C en las guías europeas, y B-no aleatorizado en las americanas); y, por otra parte, el cuerpo de la evidencia que sustenta estas recomendaciones atiende prácticamente en exclusiva a pacientes intervenidos de valvulopatía mitral primaria (reumática o degenerativa).

En febrero de 2021, Bertrand y colaboradores(5) nos han presentado en *JACC* un trabajo en el que analizan la evolución de la IT no severa en pacientes que son intervenidos por insuficiencia mitral (IM) de origen isquémico. Para ello realizan un interesante análisis *post hoc* aunando los pacientes de dos reconocidos ensayos clínicos en el campo de la IM isquémica: en el primero de ellos, se aleatorizó a pacientes con IM severa isquémica a reemplazo frente a reparación valvular(6); y, en el segundo, se incluyó a pacientes con enfermedad coronaria multivaso e IM moderada, candidatos a cirugía de revas-

cularización coronaria, siendo aleatorizados a revascularización coronaria aislada frente a revascularización más reparación mitral(7). Se parte pues de cuatro grupos de pacientes: pacientes con IM severa a los que se somete a sustitución mitral, pacientes con IM severa intervenidos de reparación valvular, pacientes con IM moderada a los que se revasculariza y repara la válvula y pacientes con IM moderada a los que se hace revascularización quirúrgica aislada. En ambos estudios, la decisión sobre reparar o no la tricúspide de forma concomitante se dejaba a criterio del cirujano, y ésta se realizó en menos del 8% de los pacientes (6,7). Para el estudio de Bertrand y colaboradores(5), se excluyó a los pacientes que habían sido intervenidos de la válvula tricúspide, así como a los pacientes que tenían IT severa. De esta forma, se analizan 492 pacientes. De ellos, dos tercios (323 pacientes) se incluyen en el análisis tras finalizar el seguimiento clínico y ecocardiográfico a 2 años, excluyendo pérdidas en seguimiento (97 pacientes), fallecimientos (70 pacientes) o necesidad de reparación de la tricúspide en el seguimiento (2 pacientes). Los autores identificaron a los pacientes que presentaron progresión de la IT (definida como progresión en  $\geq 2$  grados de gravedad, necesidad de cirugía por IT o IT severa) y presencia de IT  $\geq$  moderada en el seguimiento a 2 años; y realizaron un análisis de regresión logística para identificar los factores predictores de dicha evolución. Se alcanzan tres conclusiones principales:

1. En pacientes con IM de origen isquémico intervenidos, la progresión de la IT no severa y no reparada es sorprendentemente poco frecuente: se observa tan solo en el 6,2% de los supervivientes a 2 años (6,7% si se incluye también a los pacientes fallecidos en ese periodo) y solo el 11,5% de los pacientes presenta IT  $\geq$  moderada a 2 años(5). No obstante, hemos de tener en cuenta algunos aspectos esenciales que limitan la generalización de dicha conclusión:

\*Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Sanitaria Islas Baleares (IdISBa), Hospital Universitario Son Espases, Palma, España.

- Se ha excluido a los pacientes a los que se realizó de entrada reparación de la IT y que, aunque la decisión quedaba a criterio personal del cirujano, podemos inferir que eran pacientes con mayor grado de IT o en los que se estimaba mayor riesgo de progresión de IT en el seguimiento.
  - El seguimiento de los pacientes se realiza a 2 años, mientras que estudios previos en este ámbito analizan seguimientos de 5-10 años (8-11). Por tanto, el seguimiento a más largo plazo podrá confirmar si esta conclusión se mantiene con el tiempo; si bien es cierto que incluso para esa franja temporal el grado de progresión de la IT es muy inferior al descrito previamente(11,12).
2. En los pacientes en los que progresó la IT o que presentaron IT  $\geq$ moderada en el seguimiento, se confirma que la evolución clínica es peor, en consonancia con la bibliografía previa(13). Esos pacientes tuvieron mayor incidencia de la variable combinada de MACE (definida como deterioro de al menos un punto de la clase funcional según clasificación NYHA, ingreso por insuficiencia cardiaca, necesidad de reintervención por insuficiencia mitral o ictus)(5). Por tanto, se reafirma la necesidad de contar con adecuados parámetros capaces de predecir el desarrollo o progresión de esta IT en el seguimiento, debido a su demostrado impacto pronóstico.
  3. El diámetro del anillo tricúspide (ecocardiograma basal, apical 4-cámaras, medido en telediástole) no fue predictor de la progresión de la IT, y solo discriminó pobremente la presencia de IT  $\geq$ moderada a los 2 años. Y aunque la medición indexada del anillo sí que se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de IT  $\geq$ moderada a los 2 años, el grado de asociación es débil (OR 1,17; IC 95%: 1,03-1,34;  $p=0,02$ ); y, al analizar las curvas ROC, se observó que ningún valor de corte del anillo crudo ni indexado proporcionaba una especificidad ni sensibilidad aceptables ( $>60\%$ ) como para poder realizar predicciones sobre la evolución de la IT(5). Este resultado pone claramente en duda la mencionada recomendación de las actuales guías de práctica clínica de intervenir la IT leve/moderada que presenta dilatación del anillo ( $\geq 40$  mm o  $\geq 21$  mm/m<sup>2</sup>).

Más allá de este dato, ¿qué hemos de valorar para decidir si intervenir o no la tricúspide? En el trabajo describen los siguientes predictores, tras realizar el análisis de regresión logística:

- El grado de IT basal se asoció de forma consistente con la presencia de IT  $\geq$ moderada en el seguimiento (OR para moderada vs. no/leve de 6,6; IC 95% 2,3-19,2;  $p=0,002$ ). Sin embargo, llama la atención que las

dos poblaciones incluidas (IM moderada y severa) tienen diferente severidad de la IT con similares características morfológicas del ventrículo derecho. Se diferencian estos dos grupos únicamente en la velocidad pico de la IT, que es un parámetro subrogado de la presión auricular izquierda e IM. Visto que la mayor severidad de IT basal se correlaciona con la IM, no nos consta que el éxito de la reparación o la cuantificación de IM postoperatoria se hayan incluido en el análisis.

- También se asoció de forma significativa con la presencia de IT  $\geq$ moderada haber realizado ablación de fibrilación auricular (FA) durante la cirugía, con una OR de 3,4 (IC 95% 1,2-9,8;  $p=0,02$ ). Se sabe que la ablación de FA se asocia con disfunción sinusal e implante de marcapasos(14), y éste con el empeoramiento de la IT(15). Por tanto, cabe preguntarse si habrá sido el primoimplante de un dispositivo, y no la propia ablación de FA, el motivo de esa correlación con base fisiopatológica. No se demuestra asociación con la presencia de FA previa, que sí aparecía asociada en el análisis univariante, pero perdía la asociación en el análisis multivariante.
- En línea con las dos reservas expuestas, dos factores posquirúrgicos se asociaron con la progresión y la presencia de IT  $\geq$ moderada en el seguimiento: la recurrencia de IM  $\geq$ moderada (hay que recordar que uno de los grupos a los que se incluyó en el estudio lo formaban 145 pacientes con IM moderada no reparada) y la necesidad de marcapasos o desfibrilador, sin diferenciar entre primoimplantes o dispositivos previos.

También cabe realizar una mención aparte sobre la llamativa baja proporción de pacientes a los que se realizó un pontaje de la coronaria derecha (14,9%), teniendo en cuenta que se trata de una cohorte de pacientes isquémicos a los que se interviene bien por la necesidad de revascularización por enfermedad coronaria multivascular(7), o por IM severa de origen isquémico(6).

Posiblemente sea la baja incidencia de las variables objetivo (progresión de IT en 20 de 325 pacientes e IT  $\geq$ moderada en 37 de 323 pacientes) el resultado más destacado del presente estudio y que, además, condiciona la posibilidad de estimar de forma adecuada variables predictoras del evento. De los 42 pacientes con IT moderada al inicio del estudio, la evolución fue tremendamente dispar: 15 de ellos (36%) fallecieron en los 2 años de seguimiento, pero en otros 15 pacientes (36%) la IT se había reducido a los 2 años.

¿Reparar o no reparar? Esa es la cuestión. ¿Cómo podemos predecir antes de la intervención la evolución de los pacientes con IT moderada en contexto de IM isquémica, sabiendo que la presencia en el seguimiento de IT  $\geq$ moderada y la progresión de la IT a medio plazo condicionan el pronóstico?

Deberemos esperar a seguimientos a más largo plazo de estudios como el aquí comentado(5) y al resultado del ensayo clínico que hay actualmente en marcha en pacientes con IM primaria (NCT02675244). Mientras tanto, trabajos como el presente seguramente refuerzan la idea de que en Medicina no deberíamos tomar decisiones exclusivamente en función de un parámetro ecocardiográfico aislado; más aún, cuando atañe a un aspecto tan dependiente de condicionantes técnicos y de la situación hemo-

dinámica del paciente. La práctica médica debe ir mucho más allá e integrar múltiples aspectos, como pueden ser, en este caso: el grado de IT, la necesidad previa de marcapasos/desfibrilador o previsión de que lo pueda requerir a medio plazo, la historia previa y evolución de FA en el paciente, las dimensiones del anillo tricúspide, los resultados previos en nuestro entorno, etc. Solo así podremos ir despejando la bruma y aclarando el camino en nuestros dilemas del día a día.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Dion RA. Is the air in Toronto, Rochester, and Cleveland different from that in London, Monaco, Leiden, Genk, Milan, and New York? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150:1040-3.
2. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, 1628.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: 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* 2017.
4. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO 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. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:e25-e197.
5. Bertrand PB, Overbey JR, Zeng X et al. Progression of Tricuspid Regurgitation After Surgery for Ischemic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:713-724.
6. Acker MA, Parides MK, Perrault LP et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;370:23-32.
7. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014;371:2178-88.
8. 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;79:127-32.
9. Van de Veire NR, Braun J, Delgado V et al. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1431-9.
10. Calafiore AM, Gallina S, Iacò AL et al. Mitral valve surgery for functional mitral regurgitation: should moderate-or-more tricuspid regurgitation be treated? a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg* 2009;87:698-703.
11. Navia JL, Elgharably H, Javadikasgari H et al. Tricuspid Regurgitation Associated With Ischemic Mitral Regurgitation: Characterization, Evolution After Mitral Surgery, and Value of Tricuspid Repair. *Ann Thorac Surg* 2017;104:501-509.
12. Matsunaga A, Duran CM. Progression of tricuspid regurgitation after repaired functional ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2005;112:1453-7.
13. 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.
14. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015;372:1399-409.
15. Cho MS, Kim J, Lee JB, Nam GB, Choi KJ, Kim YH. Incidence and predictors of moderate to severe tricuspid regurgitation after dual-chamber pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:85-92.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Ensayo aleatorizado de ivabradina en pacientes con síndrome de taquicardia postural ortostática hiperadrenérgica



Pam R. Taub, MD,<sup>a,\*</sup> Adena Zadourian, BS,<sup>a,\*</sup> Hannah C. Lo, BS,<sup>a</sup> Cameron K. Ormiston, BS,<sup>a</sup> Shahrokh Golshan, PHD,<sup>b</sup> Jonathan C. Hsu, MD, MAS<sup>a</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** El síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO) es un trastorno complejo, con múltiples facetas, que causa un deterioro de la capacidad funcional y de la calidad de vida. Los tratamientos farmacológicos actualmente existentes son limitados.

**OBJETIVOS** En este estudio se investigó el efecto de la ivabradina (un bloqueante selectivo del canal  $I_{funny}$  en el nódulo senoauricular) sobre la frecuencia cardiaca, la calidad de vida (CdV) y las concentraciones de noradrenalina (NA) en plasma, en pacientes con un STPO hiperadrenérgico, definido por una NA en plasma > 600 pg/ml y un resultado anormal de la prueba realizada en la mesa basculante.

**MÉTODOS** Un total de 22 pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante completaron un ensayo clínico aleatorizado, de grupos cruzados, doble ciego y controlado con placebo de la ivabradina. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a tratamiento con ivabradina o con un placebo durante 1 mes, y luego se realizó un cruce del tratamiento para cambiar al otro grupo de tratamiento durante el mes siguiente. Se evaluó la frecuencia cardiaca, la CdV y las concentraciones de NA en plasma en la situación inicial y al final de cada mes de tratamiento.

**RESULTADOS** La edad media fue de  $33,9 \pm 11,7$  años, el 95,5% de los pacientes fueron mujeres ( $n = 21$ ) y el 86,4% fueron blancos ( $n = 23$ ). Hubo una reducción significativa de la frecuencia cardiaca al comparar la ivabradina con el placebo ( $p < 0,001$ ). Los pacientes refirieron mejoras significativas de la CdV evaluada con el cuestionario *RAND 36-Item Health Survey 1.0* en lo relativo a la función física ( $p = 0,008$ ) y la función social ( $p = 0,021$ ). Hubo una tendencia intensa a la reducción de las concentraciones de NA al ponerse de pie con el tratamiento de ivabradina ( $p = 0,056$ ). Los pacientes no presentaron ningún efecto secundario significativo, como la bradicardia o la hipotensión, con el tratamiento con ivabradina.

**CONCLUSIÓN** La ivabradina es segura y eficaz para mejorar de forma significativa la frecuencia cardiaca y la CdV en los pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante. (J Am Coll Cardiol 2021;77:861-71) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup>Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, University of California, San Diego, California, Estados Unidos; y <sup>b</sup>Department of Psychiatry, University of California, San Diego, California, Estados Unidos. \*La Dra. Taub y la Sra. Zadourian contribuyeron por igual en este trabajo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 27 de julio de 2020; original revisado recibido el 7 de diciembre de 2020, aceptado el 14 de diciembre de 2020.

El síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO) es un trastorno clínico multisistémico complejo y mal conocido, que afecta predominantemente a las mujeres. En la mayoría de los casos se trata de mujeres caucásicas jóvenes (1,2) y se estima que la prevalencia actual del síndrome es de entre 500.000 y 3 millones de pacientes en el conjunto de Estados Unidos (2). Los pacientes con STPO presentan una amplia variedad de síntomas debilitantes (2-4). Al adoptar una posición de bipedestación tras estar en decúbito supino, muestran un aumento de la frecuencia cardiaca de 30 latidos/min. Esto se acompaña con frecuencia de aturdimiento, palpitaciones, disnea, cefaleas y cuasi-síncope (3-8). Este aumento postural de la frecuencia cardiaca causa una fatiga y debilidad extremas, que provocan un deterioro de la capacidad de los pacientes de permanecer de pie y realizar las tareas diarias. En última instancia, ello reduce la capacidad funcional y la calidad de vida (CdV) del paciente. Estos síntomas pueden mejorar cuando el paciente vuelve a adoptar una posición recostada (2). Lamentablemente, muchos pacientes llegan a quedar encamados a causa de la eficacia limitada de los tratamientos actuales.

Actualmente se considera que el STPO tiene 5 subtipos distintos: 1) hiperadrenérgico; 2) neuropático; 3) hipovolémico; 4) relacionado con la hipermotilidad articular; y 5) relacionado con la inmunidad. Sin embargo, estos subtipos no son mutuamente excluyentes, puesto que los síntomas y los tratamientos a menudo se solapan. El subtipo hiperadrenérgico, que constituye hasta un 50% de los STPO (5), se caracteriza por una activación anormal del sistema nervioso simpático. El cuerpo se encuentra en un modo de "lucha o huida" constante, lo cual da lugar a respuestas anormales, como la elevación de la frecuencia cardiaca y la reducción de la perfusión de los órganos. En el subtipo hiperadrenérgico, las concentraciones de noradrenalina (NA) en plasma en decúbito supino y en bipedestación están notablemente elevadas, en comparación con las de los pacientes sanos. En las personas sanas se ha descrito que la NA plasmática en decúbito supino es de aproximadamente 200 pg/ml y aumenta al doble, llegando a entre 400 y 500 pg/ml, con la bipedestación (9-11). Sin embargo, en los pacientes con STPO, las concentraciones de NA pueden triplicarse o cuadruplicarse con la bipedestación (405 a 1207 pg/ml) (2,10,11).

En la actualidad no hay ninguna recomendación de clase I para el tratamiento del STPO (3,5,12). La ivabradina tiene un mecanismo de acción único y selectivo, que bloquea específicamente el canal  $I_{\text{funny}}$  en el nódulo senoauricular (SA), con la consiguiente reducción de la frecuencia cardiaca de forma directa, sin disminución de la presión arterial (PA). El estudio SHIFT (*Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial*) puso de manifiesto que la ivabradina reduce las hospitalizaciones

por insuficiencia cardiaca gracias a la reducción de la frecuencia cardiaca (13). Los investigadores del ensayo SHIFT plantearon la hipótesis de que la reducción aislada de la frecuencia cardiaca sin disminución de la PA que se obtiene con la ivabradina reduce la carga del ventrículo izquierdo y revierte el remodelado cardíaco adverso que contribuye a producir la insuficiencia cardiaca (14). En los Estados Unidos, la ivabradina ha sido autorizada por la *Food and Drug Administration* para los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica con una recomendación de clase IIa con objeto de reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (15,16). Aunque la ivabradina tiene una recomendación de clase IIa para el empleo en la taquicardia sinusal inapropiada, en la actualidad las guías no incluyen su uso para el STPO (5).

La ivabradina puede ser especialmente útil en los pacientes con un componente de STPO hiperadrenérgico al inhibir selectivamente el nódulo SA y reducir la frecuencia cardiaca. Múltiples estudios pequeños y presentaciones de casos (17-29) han mostrado ya anteriormente un potencial prometedor de la ivabradina para el STPO. Hemos llevado a cabo el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados, en el que pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante iniciaron un tratamiento con ivabradina en comparación con un placebo.

## MÉTODOS

Este estudio clínico fue aprobado por el comité de ética de investigación de la *University of California*, San Diego y se registró en *ClinicalTrials.gov* (NCT03182725). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

**DEFINICIONES.** El STPO es un trastorno clínico que se clasifica por la presencia de: 1) síntomas aparecidos al ponerse de pie, consistentes en aturdimiento, palpitaciones, temblores, debilidad, visión borrosa y fatiga; 2) aumento de la frecuencia cardíaca  $\geq 30$  latidos/min tras el cambio postural para pasar de la posición recostada a la vertical, en un plazo de 10 minutos al permanecer de pie; y 3) ausencia de hipotensión ortostática (3,5,8,30). El STPO hiperadrenérgico, que es un subtipo de STPO, se define como una elevación de la NA  $> 600$  pg/ml con la bipedestación y un aumento de la PA sistólica de  $> 10$  mm Hg cuando se permanece de pie durante un período de 10 min (5). Nosotros no utilizamos el criterio de la PA sistólica, ya que observamos clínicamente que muchos pacientes presentaban subtipos solapados (por ejemplo, el subtipo hiperadrenérgico y el hipovolémico, lo cual da lugar a una ausencia de aumento de la PA sistólica). Para

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CdV = calidad de vida

HUTT = prueba de basculación en posición de Trendelenburg invertida

MCVO = monitorización de constantes vitales ortostática

NA = noradrenalina

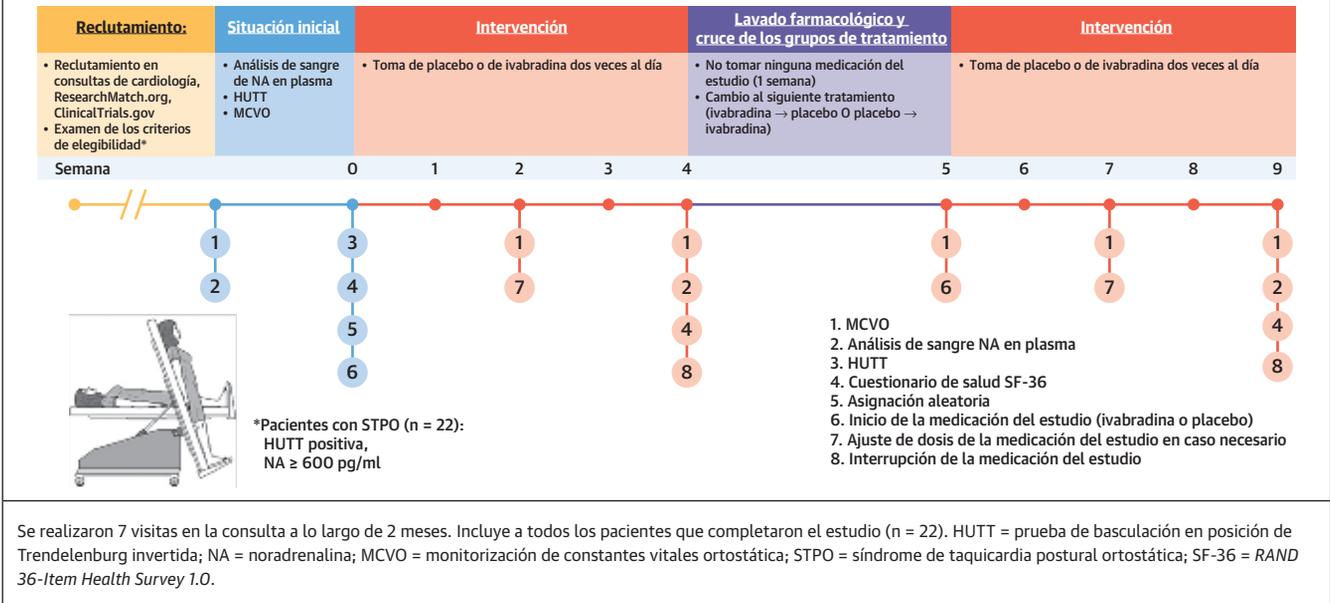
PA = presión arterial

SA = nódulo senoauricular

SF-36 = RAND 36-Item Health Survey 1.0

STPO = síndrome de taquicardia postural ortostática

FIGURA 1. Resumen del diseño del estudio



la inclusión en el estudio se exigió la existencia de una prueba de basculación en posición de Trendelenburg invertida (HUTT) con resultado positivo (aumento de frecuencia cardiaca  $\geq 30$  latidos/min) y de una determinación de la NA ( $\geq 600$  pg/ml).

**DISEÑO DEL ESTUDIO.** El diseño del estudio se presenta en la **figura 1**. Se utilizó un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados, según el cual los pacientes con un STPO hiperadrenérgico aptos para la inclusión en el estudio iniciaron un tratamiento con ivabradina o con placebo durante 1 mes, pasaron luego a un período de lavado farmacológico de 1 semana, y luego cambiaron al otro grupo de tratamiento también durante 1 mes (**figura 1**). La participación en el estudio tuvo una duración de aproximadamente 2,5 meses, con 7 visitas en la consulta.

**ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO.** Todos los pacientes que completaron el estudio tomaron tanto ivabradina como placebo, pero en momentos diferentes. El orden en el que recibieron el tratamiento, es decir, en primer lugar ivabradina o en primer lugar placebo, se asignó de forma aleatoria mediante una tabla de aleatorización a través de Internet que proporcionó el estadístico del estudio (S.G.). Se ocultó la identificación del tratamiento y el orden de empleo tanto al equipo de investigación como a los pacientes. Tras haber completado el estudio o haberlo abandonado prematuramente, se retiró el enmascaramiento aplicado a los pacientes.

**SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.** El examen de selección y el reclutamiento de los pacientes se llevó a cabo en

las consultas de cardiología de la *University of California*, San Diego, entre los años 2018 y 2020. Se incluyó a pacientes de entre 18 y 65 años de edad con un diagnóstico de STPO hiperadrenérgico, definido por una concentración de NA en bipedestación en la situación inicial  $> 600$  pg/ml (5) y un aumento de la frecuencia cardiaca  $> 30$  latidos/min en la HUTT. Se excluyó a los pacientes con una frecuencia cardiaca en reposo  $< 60$  latidos/min, fibrilación auricular o taquicardia supraventricular. Se excluyó también a las mujeres embarazadas o en período de lactancia. Las mujeres en edad fértil debían utilizar un método anticonceptivo durante el estudio. Los pacientes que estaban siendo tratados con medicaciones como moduladores de la frecuencia cardiaca (betabloqueantes, calcioantagonistas), inhibidores de colinesterasa (piridostigmina), vasoconstrictores (midodrina, octreótida, droxidopa, estimulantes), simpaticolíticos (clonidina, metildopa) o fármacos que aumentaban el volumen sanguíneo (fludrocortisona, desmopresina, suplementos de sal) para los síntomas del STPO debían pasar un periodo de lavado farmacológico de 1 semana antes de la visita del examen de selección inicial para el estudio. Aunque los pacientes presentaron síntomas de intolerancia ortostática, ninguno de ellos tenía hipotensión ortostática en el momento de la inclusión.

**PRUEBA DE BASCULACIÓN EN POSICIÓN DE TRENDELENBURG INVERTIDA.** La HUTT se llevó a cabo por las mañanas tras 8 horas en ayunas y la realizaron médicos del estudio (J.C.H. y P.R.T.) en la visita inicial. Se llevó a cabo una monitorización continua de la frecuencia cardiaca y la PA. Se indicó a los pacientes que notificaran

**TABLA 1. Parámetros demográficos y características de los pacientes en la situación inicial**

	Aleatorizados a placebo primero (n = 16)	Aleatorizados a ivabradina primero (n = 6)
Edad, años	35,6 ± 10,6	29,3 ± 14,4
Peso, libras	142,7 ± 38,6	142,8 ± 32,4
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	24,1 ± 7,1	22,3 ± 4,7
Sexo		
Mujeres	15	6
Hombres	1	0
Raza		
Blancos	13	6
Mixtos	2	0
Desconocida	1	0
Origen étnico		
Caucásicos	1	0
Europeos, no hispanos	5	6
Hispanos	1	0
No hispanos	3	0
Otros, no hispanos	4	0
Desconocido	1	0
Desconocido, no hispano	1	0
Noradrenalina, pg/ml		
Decúbito supino	513,6 ± 149,4	328,8 ± 96,0
Bipedestación	1143,4 ± 351,7	842,3 ± 221,7
Frecuencia cardiaca, latidos/min		
Decúbito supino	77,4 ± 13,4	74,8 ± 14,9
Bipedestación	101,1 ± 19,0	111,2 ± 14,2
Presión arterial sistólica, mmHg		
Decúbito supino	121,8 ± 17,2	115,8 ± 11,8
Bipedestación	122,9 ± 24,7	117,3 ± 12,5
Presión arterial diastólica, mmHg		
Decúbito supino	78,8 ± 13,8	76,2 ± 14,5
Bipedestación	82,3 ± 16,9	78,8 ± 9,9

Los valores corresponden a media ± DE o n. n = 22 pacientes que completaron el estudio.

cualquier síntoma que presentaran. El resultado de la HUTT era anormal si los pacientes presentaban un aumento de la frecuencia cardiaca de como mínimo 30 puntos respecto al valor inicial y experimentaban síntomas de intolerancia ortostática (5,31).

**DETERMINACIÓN DE LA NORADRENALINA.** Para determinar las concentraciones plasmáticas de NA, los pacientes permanecían en una sala oscura y en silencio, en posición de decúbito supino, durante 15 minutos. Al final de este periodo de 15 minutos se realizaba la extracción de sangre. A continuación se indicaba a los pacientes que permanecieran de pie durante otros 15 minutos, y se repetía entonces la extracción de sangre (4,6). Las muestras de sangre se recogieron en tubos de vacío con heparina y litio enfriadas, para la batería de análisis de catecolaminas. Se separó el plasma mediante centrifugación refrigerada y se congeló en un plazo de una hora tras la obtención. Las muestras se analizaron con el empleo de cromatografía líquida de alta resolución cuantitativa. Se determinaron las concentraciones de NA en plasma en la situación inicial, después de un mes de administración de ivabradina y después de un mes de administración de placebo.

**INTERVENCIÓN.** Después de la asignación aleatoria, los pacientes iniciaron el tratamiento con una dosis de 5 mg

de ivabradina o de placebo dos veces al día. En 6 casos, se inició un tratamiento con una dosis inferior, modificada, de 2,5 mg dos veces al día, como consecuencia de la evaluación de la monitorización de constantes vitales ortostática (MCVO) del paciente realizada por el investigador principal (P.R.T.). Se indicó a los pacientes que tomaran la medicación con las comidas, con una dosis por la mañana y una dosis por la noche. Al cabo de 2 semanas, los pacientes regresaron para una MCVO, con objeto de que el investigador principal (P.R.T.) pudiera determinar si eran necesarios ajustes de la dosis. Para la realización de la MCVO, los pacientes permanecían primero en decúbito supino durante un mínimo de 3 minutos para establecer unos valores iniciales. Al final del período de 3 minutos, se determinaba la frecuencia cardiaca y la PA. A continuación, los pacientes permanecían de pie durante como mínimo 3 min, y se determinaba su frecuencia cardiaca y su PA en bipedestación.

La dosis de la medicación se modificó en función de la respuesta de la frecuencia cardiaca del paciente y de la tolerabilidad de la dosis que estaban tomando. Si la frecuencia cardiaca en reposo en decúbito supino era > 70 latidos/min, se aumentaba la dosis a 7,5 mg dos veces al día (o a 5 mg dos veces al día en el caso de los pacientes que habían iniciado el tratamiento con una dosis de 2,5 mg). Si la frecuencia cardiaca en reposo en

**TABLA 2. Efecto de la ivabradina sobre la frecuencia cardíaca**

	Situación inicial	Ivabradina	Placebo	Valor de p	D de Cohen	IC del 95%
Frecuencia cardíaca en decúbito supino, latidos/min	73,6 ± 11,7	64,9 ± 6,5	77,5 ± 12,8	0,001*	1,26	0,706-1,820
Frecuencia cardíaca en bipedestación, latidos/min	95,1 ± 16,8	77,9 ± 9,3	94,2 ± 16,2	0,001*	1,05	0,544-1,58
Cambio de la frecuencia cardíaca (bipedestación frente a decúbito supino), latidos/min	21,4 ± 15,3	13,1 ± 8,6	17,0 ± 10,4	0,001*	0,753	0,300-1,250

La ivabradina reduce significativamente la frecuencia cardíaca en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ ). La ivabradina reduce también significativamente la elevación de la frecuencia cardíaca al ponerse de pie ( $p = 0,001$ ) en comparación con el valor inicial, con una interacción bidireccional del tratamiento y la posición corporal. Los parámetros se presentan en forma de media ± DE. Valores de p para la comparación de los valores medios de los parámetros con placebo frente a ivabradina.  $n = 22$ . \*Estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

IC = intervalo de confianza.

decúbito supino era  $< 70$  latidos/min, no se aumentaba la dosis. Todos los ajustes de dosis los llevó a cabo el investigador principal del estudio (P.R.T.). A las 2 semanas de la visita de ajuste de dosis inicial, los pacientes regresaron a la consulta para una nueva determinación de la NA en sangre y para repetir la MCVO. En esa visita, los pacientes interrumpieron la medicación e iniciaron un período de lavado farmacológico de 1 semana. Al finalizar este período de lavado farmacológico, regresaron a la consulta para iniciar el segundo mes de tratamiento. Como parte del diseño de grupos cruzados, los pacientes tratados con el placebo pasaron a un tratamiento con ivabradina, mientras que los pacientes tratados con ivabradina pasaron a ser tratados con placebo. Se siguió el mismo protocolo que se ha descrito para la visita de ajuste de dosis a las 2 semanas y para la visita final al completar el mes de tratamiento.

La CdV se evaluó con el cuestionario *RAND 36-Item Health Survey 1.0* (SF-36) en el momento de la inclusión en el estudio (evaluación inicial), al final del mes de tratamiento con placebo y al final del mes de tratamiento con ivabradina. Las preguntas del SF-36 se subdividieron en 8 categorías distintas: función física, salud física, problemas emocionales, vitalidad, bienestar emocional, función social, dolor y salud general.

**CRITERIOS DE VALORACIÓN.** El criterio de valoración principal fue el cambio de la frecuencia cardíaca después

de 1 mes de tratamiento con ivabradina. El criterio de valoración secundario fue el cambio de la CdV notificada por el propio paciente tras evaluarla con el cuestionario SF-36 después de 1 mes de tratamiento con ivabradina. Como criterio de valoración exploratorio, se evaluaron también los cambios de la concentración de NA en plasma después de 1 mes de tratamiento con ivabradina. Se evaluó la frecuencia cardíaca, la CdV y la concentración de NA en 3 puntos temporales de valoración: situación inicial, final del mes de tratamiento con placebo y final del mes de tratamiento con ivabradina.

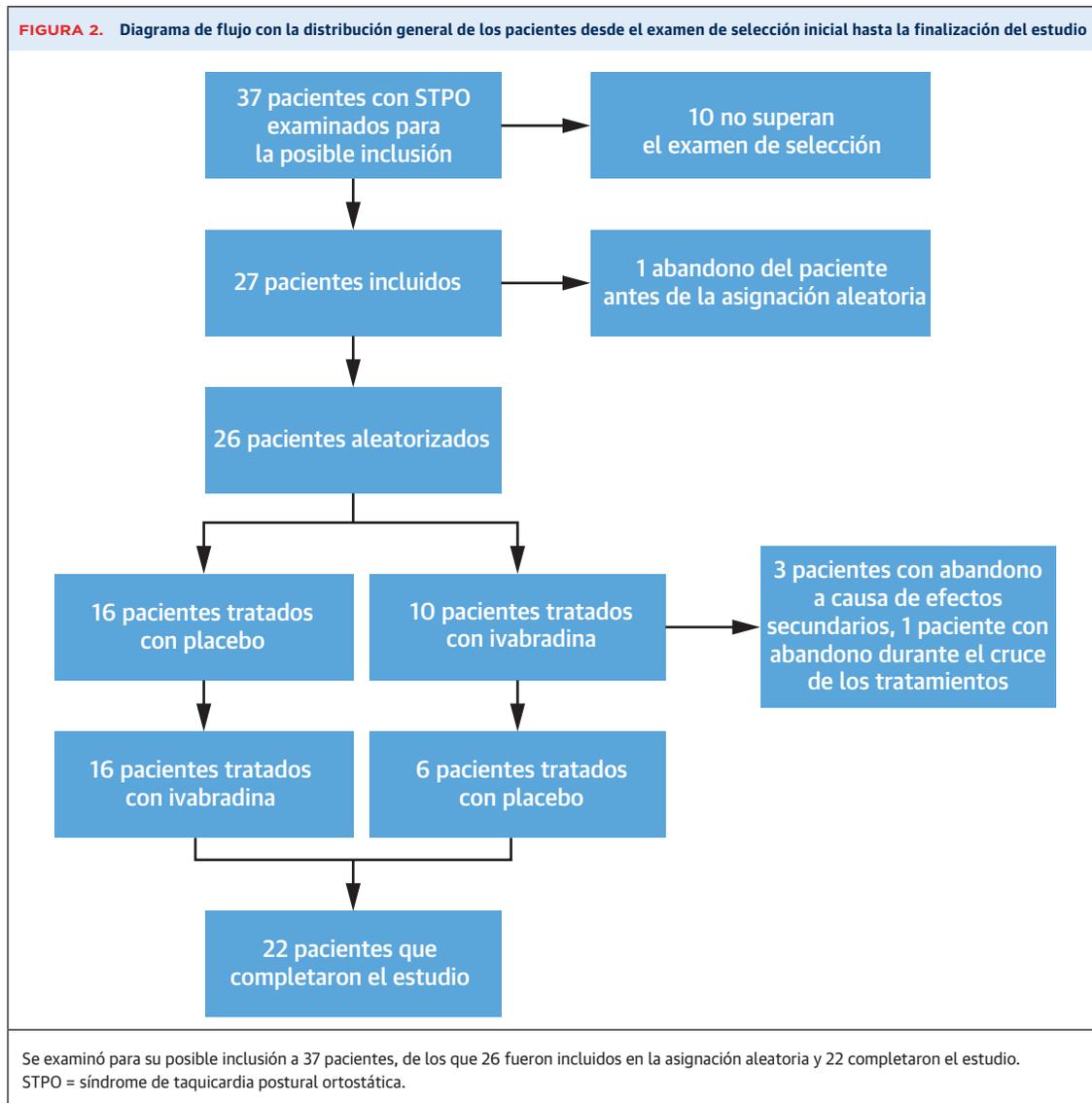
**MÉTODOS ESTADÍSTICOS.** Se utilizó una estadística descriptiva junto con gráficos exploratorios, con los valores de frecuencias, medias, DE, gráficos de cajas y bigotes (*box and whisker plots*), diagramas de tallos y hojas (*stem and leaf diagrams*) y diagramas de dispersión de puntos, para evaluar la distribución normal de los datos en función de la presencia de asimetrías y/o valores atípicos. Se calculó asimismo la puntuación z para la asimetría y la curtosis en todos los parámetros de valoración. Se observó la presencia de asimetría en las siguientes variables: fase previa (cambio de frecuencia cardíaca), situación inicial (salud física, índice de masa corporal), fase de placebo (NA en decúbito supino), fase de lavado farmacológico (presión arterial sistólica en bipedestación), fase de ajuste de dosis de tratamiento activo (presión arterial sistólica en bipedestación) y fase de tratamiento activo

**TABLA 3. Efecto de la ivabradina en la calidad de vida (SF-36)**

	Situación inicial	Ivabradina	Placebo	Valor de p	D de Cohen	IC del 95%
Función física	41,6 ± 21,9	53,4 ± 27,0	44,1 ± 22,4	0,008*	0,570	0,308-0,894
Salud física	13,1 ± 23,5	38,9 ± 40,0	26,1 ± 34,3	0,159	0,223	0,000-0,575
Problemas emocionales	53,4 ± 45,0	62,1 ± 43,2	57,2 ± 44,7	0,567	0,000	0,000-0,378
Vitalidad	19,0 ± 16,9	30,8 ± 24,4	23,8 ± 20,5	0,102	0,289	0,000-0,628
Bienestar emocional	61,9 ± 16,5	63,9 ± 17,4	60,0 ± 18,8	0,104	0,286	0,000-0,626
Función social	43,2 ± 28,7	56,6 ± 31,1	43,8 ± 27,3	0,021*	0,477	0,228-0,800
Dolor	48,7 ± 33,2	53,4 ± 30,9	49,2 ± 30,7	0,232	0,146	0,000-0,525
Salud general	33,5 ± 18,5	33,1 ± 19,3	32,7 ± 18,2	0,897	0,000	0,000-0,046

Los valores corresponden a media ± DE. Durante el tratamiento con ivabradina se observaron mejoras significativas de la función física ( $p = 0,008$ ) y la función social ( $p = 0,021$ ) en comparación con el placebo. Los valores de p corresponden a la comparación de los valores medios de los parámetros con placebo y con ivabradina.  $n = 22$ . \*Estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

IC = intervalo de confianza; SF-36 = *RAND 36-Item Health Survey 1.0*.



(presión arterial sistólica en decúbito supino, presión arterial sistólica en bipedestación). Se aplicó una transformación logarítmica para normalizar la distribución de las siguientes variables: fase de lavado farmacológico (presión arterial sistólica en bipedestación), fase de tratamiento activo (presión arterial sistólica en decúbito supino, presión arterial sistólica en bipedestación) y situación inicial (salud física, índice de masa corporal). Los análisis finales de la frecuencia cardíaca y de la calidad de vida se repitieron utilizando los datos originales (sin transformación logarítmica) y utilizando métodos no paramétricos, con resultados similares. Todos los análisis que se presentan se llevaron a cabo con el formato original de los datos sin transformación logarítmica. Se evaluó la comparabilidad de los valores iniciales y del orden de los tratamientos mediante análisis de la varianza (ANOVA) para las variables continuas o mediante análisis

de  $\chi^2$  para las variables dicotómicas. Se examinaron los datos para detectar un posible sesgo debido a los abandonos, los datos no disponibles y el orden de los tratamientos. Se evaluó la posible existencia de un efecto residual/efecto del orden de los tratamientos con 2 métodos. En el primer método, se añadió el orden de los tratamientos como factor independiente al modelo de ANOVA de medidas repetidas (MR) y se evaluaron todas las interacciones. En el segundo método, se utilizó el enfoque de Wellek y Blettner (32). Ninguna de las interacciones o valores de la prueba de t de Student fue significativo, lo cual indicaba una ausencia de efecto residual o efecto del orden de los tratamientos. Las hipótesis se evaluaron con el empleo de un ANOVA-MR. Se utilizó un ANOVA-MR con 2 factores internos: 1) tratamiento con 2 niveles: placebo e ivabradina; y 2) posición corporal con 2 niveles: decúbito supino y bipedestación. El fac-

**TABLA 4. Efecto de la ivabradina en las concentraciones de NA**

	Situación inicial	Ivabradina	Placebo	Valor de p	D de Cohen	IC del 95%
NA en decúbito supino, pg/ml	459,43 ± 161,7	472,0 ± 219,3	523,4 ± 223,0	0,316	0,0493	0,000-0,625
NA en bipedestación, pg/ml	1046,0 ± 346,5	914,3 ± 358,5	1055,4 ± 371,2	0,076	0,337	0,000-0,829
Cambio de NA (bipedestación frente a decúbito supino), pg/ml	598,1 ± 316,2	442,3 ± 232,6	532,1 ± 259,0	0,056 0,030*	0,377	0,000-0,866

Los valores corresponden a media ± DE. Hubo una tendencia intensa a la reducción de la NA en plasma al ponerse de pie con el tratamiento de ivabradina en comparación con el de placebo (p = 0,056). La ivabradina redujo significativamente el cambio de la NA al pasar del decúbito supino a la bipedestación (p = 0,030) en comparación con el valor inicial, con una interacción bidireccional del tratamiento y la posición corporal. Los valores de p corresponden a la comparación de los valores medios de los parámetros con placebo y con ivabradina. n = 22 para la NA en decúbito supino; n = 21 para la NA en bipedestación y para el cambio de NA a causa de un error de laboratorio. \*Estadísticamente significativo (p < 0,05).

IC = intervalo de confianza; NA = noradrenalina.

tor de posición corporal se anidó dentro del factor de tratamiento. Los modelos de ANOVA-MR con 1 factor interno de tratamiento se utilizaron cuando se comparaba tan solo 1 posición en los distintos tratamientos. Se estratificó también a los pacientes en función de los valores de NA en posición de bipedestación en la situación inicial, estableciendo 2 grupos, NA alta (600 a 1000 pg/ml) y NA muy alta ( $\geq 1000$  pg/ml), y se repitió el ANOVA-MR con la adición del factor de agrupación de NA en la situación inicial, comparando el placebo con la ivabradina en las 2 posiciones. Las estimaciones del efecto del tratamiento con los correspondientes valores de p se basaron en las comparaciones de cada paciente consigo mismo. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales. En los análisis se utilizaron todos los datos disponibles y no se excluyó a ningún paciente a causa de la falta de datos. La puntuación del SF-36 se basó en las instrucciones de RAND (33). Las diferencias observadas se consideraron estadísticamente significativas si se obtenía un valor de p de 0,05 o inferior con el empleo del programa SPSS versión 26 (IBM, Armonk, Nueva York, Estados Unidos) (34).

## RESULTADOS

**PACIENTES.** En la **tabla 1** se muestran los parámetros demográficos y las características de todos los pacientes en la situación inicial. En total, se examinó para la posible

inclusión a 37 pacientes (media de edad de  $32,5 \pm 11,4$  años; n = 35 mujeres), de los cuales 10 no superaron el examen de selección inicial (7 no cumplían los criterios de NA y 3 no cumplían los criterios del STPO en la HUTT) y 1 se retiró antes de que se llevara a cabo la asignación aleatoria. De los 26 pacientes aleatorizados, 22 completaron el estudio y fueron incluidos en el análisis final de los datos (**figura 2**). De los 4 pacientes que abandonaron el estudio después de la aleatorización, 1 se retiró durante el tratamiento con placebo a causa de otras preocupaciones en cuanto a su salud y 3 abandonaron el estudio durante el tratamiento con ivabradina a causa de náuseas y somnolencia después de 3 días, fatiga después de 21 días y fosfenos después de 4 días. Estos efectos secundarios correspondían a algunos de los efectos secundarios característicos asociados a la ivabradina, como son los fosfenos, el cansancio y las palpitaciones (12,35,36). Ninguno de nuestros pacientes presentó empeoramiento alguno de los síntomas de STPO. Los investigadores del estudio no suspendieron la administración de ivabradina a causa de eventos adversos en ninguno de los pacientes. No hubo diferencias significativas entre los pacientes que abandonaron prematuramente el estudio y los que lo completaron por lo que respecta a las características demográficas.

De los 26 pacientes incluidos en la asignación aleatoria, la mayor parte habían presentado síntomas durante

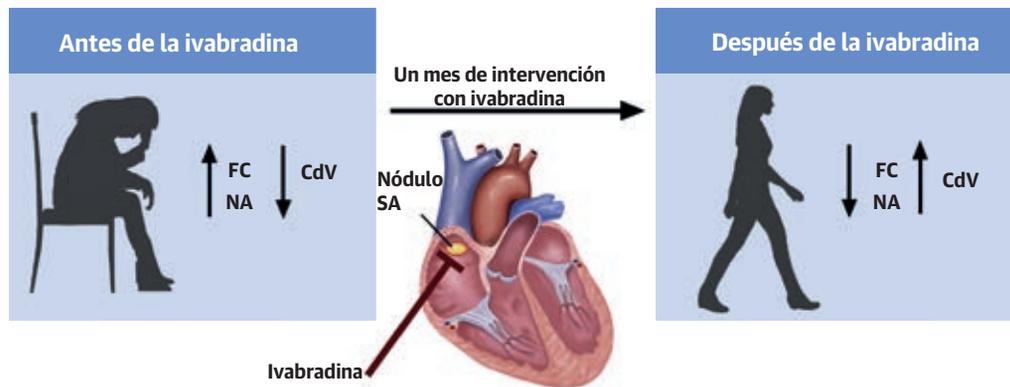
**TABLA 5. Estratificación según las concentraciones de noradrenalina en bipedestación en la situación inicial (pg/ml)**

	Placebo	Ivabradina	Valor de p	D de Cohen	IC del 95%
NA alta en decúbito supino, pg/ml	503,5 ± 299,3	433,7 ± 240,1	0,740	0,000	0,000-0,403
NA muy alta en decúbito supino, pg/ml	545,3 ± 100,0	514,1 ± 197,6			
NA alta en bipedestación, pg/ml	872,0 ± 352,4	803,6 ± 373,7	0,325	0,032	0,000-0,581
NA muy alta en bipedestación, pg/ml	1257,2 ± 286,0	1036,1 ± 314,7			
Cambio (bipedestación frente a decúbito) de la NA alta, pg/ml	368,5 ± 171,2	369,9 ± 188,9	0,026*	0,477	0,127-0,904
Cambio (bipedestación frente a decúbito) de la NA muy alta, pg/ml	711,9 ± 218,9	522,0 ± 259,0			

Los valores corresponden a media ± DE. Tras la estratificación de las concentraciones de NA según los valores de NA en bipedestación antes de la inclusión en el estudio, los pacientes del grupo de NA muy alta ( $\geq 1000$  pg/ml) presentaron una reducción de la NA en bipedestación con ivabradina superior a la de los pacientes del grupo de NA alta (600 a 1000 pg/ml) (p = 0,026). Los valores de p corresponden a la comparación de los valores medios de los parámetros con placebo y con ivabradina. n = 11 para la NA alta, n = 10 para la NA muy alta. \*Estadísticamente significativo (p < 0,05).

IC = intervalo de confianza; NA = noradrenalina.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** La ivabradina mejora la frecuencia cardiaca, la calidad de vida y las concentraciones de noradrenalina en los pacientes con un síndrome de taquicardia postural ortostática hiperadrenérgico



Frecuencia cardíaca (FC)	Calidad de vida (CdV)	Noradrenalina (NA)
<p>La ivabradina redujo significativamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La FC en comparación con el placebo</li> <li>• Cambio de la FC al pasar de decúbito a bipedestación</li> </ul>	<p>En comparación con un placebo, la ivabradina mejoró significativamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La función física</li> <li>• La función social</li> </ul>	<p>Ivabradina redujo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El cambio de la NA al pasar de decúbito a bipedestación</li> </ul>

Taub, P.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(7):861-71.

Los pacientes con un síndrome de taquicardia postural ortostática (STPO) hiperadrenérgico presentan una taquicardia intensa con síntomas de intolerancia ortostática al adoptar la bipedestación y sufren una reducción de su CdV. Después de 1 mes de tratamiento con ivabradina, los pacientes presentaron mejoras significativas de la frecuencia cardiaca y la CdV. Nuestros resultados ilustran los efectos clínicos de la ivabradina como opción de tratamiento segura y eficaz para los pacientes con un STPO hiperadrenérgico.

un período de 1 a 3 años antes del diagnóstico del STPO. Un 30% de los pacientes tenían antecedentes de síncope inexplicados. Asimismo, a 5 pacientes se les había diagnosticado un trastorno de ansiedad/crisis de angustia (ataques de pánico): 3 pacientes presentaban tanto ansiedad como depresión y 1 tenía depresión.

**POSOLÓGIA.** Un total de 7 pacientes iniciaron el tratamiento con 2,5 mg dos veces al día, 16 lo iniciaron con 5 mg dos veces al día y 1 paciente lo inició con 5 mg por la mañana y 2,5 mg por la noche. En la visita de ajuste de la dosis de ivabradina, 1 paciente redujo la dosis de 5 a 2,5 mg dos veces al día a causa de una bradicardia notificada por el propio paciente, y en 2 pacientes se aumentó la dosis a 7,5 mg dos veces al día debido a la frecuencia cardiaca elevada en decúbito supino y en bipedestación.

**CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL: FRECUENCIA CARDÍACA.** En la **tabla 2** se muestra el efecto de la ivabradina en la frecuencia cardiaca. La ivabradina redujo significativamente la frecuencia cardíaca al adoptar la postura de bipedestación en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ ). Observamos también que la elevación postural característica de la frecuencia cardiaca al pasar del

decúbito a la bipedestación mostraba una amortiguación significativa con ivabradina en comparación con la situación inicial ( $p = 0,001$ ). Ninguno de los pacientes presentó una bradicardia sintomática durante el tratamiento con ivabradina.

**PRESIÓN ARTERIAL.** No se observó una hipotensión clínicamente significativa en los pacientes tratados con ivabradina (**Suplemento tabla 1**). Tampoco observamos diferencias estadísticas significativas de trascendencia clínica en los valores de la PA sistólica o diastólica entre el placebo y la ivabradina, ni entre los cambios posturales.

**CRITERIO DE VALORACIÓN SECUNDARIO: CALIDAD DE VIDA.** En comparación con el placebo, se observaron mejoras significativas de los parámetros de CdV de función física ( $p = 0,008$ ) y de función social ( $p = 0,021$ ) (**tabla 3**). Tal como se preveía, no hubo diferencias significativas entre la situación inicial y el tratamiento con placebo.

**CRITERIOS DE VALORACIÓN EXPLORATORIOS. Concentraciones de noradrenalina.** La ivabradina no redujo la concentración de NA en decúbito supino ( $p = 0,316$ ) ni la concentración de NA en bipedestación ( $p = 0,076$ )

(**tabla 4**). Hubo una tendencia intensa a la disminución de las concentraciones de NA al pasar de la posición de decúbito supino a la de bipedestación con el tratamiento de ivabradina en comparación con el de placebo ( $p = 0,056$ ). En cambio, sí observamos una reducción significativa ( $p = 0,030$ ) de las concentraciones de NA al pasar de la posición de decúbito supino a la de bipedestación con el tratamiento de ivabradina ( $442,3 \pm 232,6$  pg/ml) en comparación con el valor inicial ( $598,1 \pm 316,2$  pg/ml).

**Influencia de la estratificación según la concentración de NA en el efecto de la ivabradina.** Al estratificar a los pacientes según la concentración de NA en bipedestación en la situación inicial (antes de la inclusión en el estudio) estableciendo los grupos de NA alta (600 a 1000 pg/ml) y de NA muy alta ( $\geq 1000$  pg/ml), hubo 11 pacientes con una concentración de NA alta y 10 pacientes con una concentración de NA muy alta (**tabla 5**). Los pacientes del grupo de NA muy alta presentaron una reducción de la NA en bipedestación con la ivabradina de una magnitud superior a la observada en los pacientes del grupo de NA alta ( $p = 0,026$ ) (**ilustración central**).

**Efecto del orden de los tratamientos/efecto residual.** Se utilizaron dos métodos distintos para examinar el efecto del orden de los tratamientos/efecto residual (véase el apartado de Métodos estadísticos). Al añadir el orden de los tratamientos al modelo de ANOVA-MR como factor independiente, ninguna de las interacciones del orden de los tratamientos fue significativa (**Suplemento tabla 2**). De igual modo, ninguno de los valores de la prueba de t de Student fue significativo. Estos análisis indicaron una ausencia de efecto residual o efecto del orden de los tratamientos.

## DISCUSIÓN

Hasta donde nosotros sabemos, este es hasta la fecha el primer estudio de este tipo en el que se han investigado los efectos de la ivabradina en pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados. En él mostramos que la ivabradina es segura y eficaz para reducir la frecuencia cardiaca en los pacientes con un STPO hiperadrenérgico y mejora la CdV.

En la actualidad no hay ninguna recomendación farmacológica de clase I para el STPO, y las recomendaciones actuales para este síndrome, como el empleo de midodrina y de fludrocortisona, son recomendaciones de clase IIb (5,12). Además, los medicamentos empleados para reducir la frecuencia cardiaca, como betabloqueantes y calcioantagonistas reducen al mismo tiempo la PA y ello puede limitar su uso. La ivabradina es un fármaco cardioselectivo específico que inhibe el canal  $I_{f, funny}$  del nódulo SA y reduce la frecuencia cardiaca de un modo di-

recto, sin reducir la PA. De manera similar a lo observado en el ensayo SHIFT, en el que se produjo una reducción media de la frecuencia cardiaca de 15 puntos con la ivabradina en pacientes con insuficiencia cardiaca (13), en nuestro estudio observamos una reducción media de la frecuencia cardiaca de 13 puntos en pacientes con un STPO hiperadrenérgico.

Este estudio puso de manifiesto que los pacientes tratados con ivabradina presentaban una frecuencia cardiaca inferior durante el tratamiento, en comparación con lo observado cuando recibían tratamiento con placebo ( $p < 0,001$ ). Además, la elevación característica de la frecuencia cardiaca que se produce en los pacientes con un STPO al adoptar la postura de bipedestación mostró también una atenuación significativa con la ivabradina en comparación con lo observado en la situación inicial ( $p = 0,001$ ). Por otra parte, estas disminuciones significativas de la frecuencia cardiaca con el tratamiento de ivabradina se asociaron también a una mejora de la CdV y de las concentraciones de NA, que no se había puesto de relieve en estudios anteriores.

Tal como indicó el ensayo SHIFT en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, la magnitud de la reducción de la frecuencia cardiaca con ivabradina dependía del valor de la frecuencia cardiaca en la situación inicial (13). Los pacientes con STPO de este estudio presentaron una frecuencia cardiaca en bipedestación inferior durante el tratamiento con ivabradina ( $77,9 \pm 9,3$  latidos/min) en comparación con lo observado durante la administración del placebo ( $94,2 \pm 16,2$  latidos/min). Al examinar el cambio de la frecuencia cardiaca que se produce al pasar de la posición de decúbito supino a la de bipedestación, los pacientes que estaban siendo tratados con ivabradina presentaron una elevación de la frecuencia cardiaca inferior ( $13,1 \pm 8,6$  latidos/min). Estas reducciones de la frecuencia cardiaca tanto en bipedestación como al cambiar de postura están dentro de los límites descritos con anterioridad (11 a 17 latidos/min) (26,28,29,35). La mejora de la frecuencia cardiaca con un rango de dosis terapéuticas de entre 5 y 15 mg/día es también similar a lo indicado por estudios previos (26-29,35). Tan solo 1 (4,5%) paciente de nuestro estudio refirió fosfenos, y ello es también similar al rango de incidencia descrito de un 4,5% a 18% (27-29). Tal como se preveía, no hubo diferencias de trascendencia clínica en la PA durante el tratamiento con ivabradina en comparación con la situación inicial ni en comparación con lo observado durante el tratamiento con placebo.

En los estudios previos en los que se ha examinado el efecto de la ivabradina en pacientes con STPO no se utilizó una asignación aleatoria y no hubo una inclusión selectiva de pacientes con un STPO del subtipo hiperadrenérgico. Ruzieh et al. (29) mostraron reducciones significativas de la frecuencia cardiaca en bipedestación con un tratamien-

to de ivabradina ( $95,1 \pm 13,7$  latidos/min) en comparación con el valor inicial ( $107,4 \pm 14,1$  latidos/min) en 49 pacientes con STPO. Sin embargo, se trató de un estudio de cohorte retrospectivo realizado a lo largo de un periodo de 3 a 12 meses y sin evaluación de la CdV (29,35). De igual modo, Delle Donne *et al.* (28) observaron reducciones significativas de la frecuencia cardiaca en reposo con la ivabradina ( $71,3 \pm 16,5$  latidos/min) en comparación con el valor inicial ( $82,5 \pm 13,6$  latidos/min) en un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en 22 pacientes con STPO a lo largo de 1 a 17 meses, aunque sin evaluar la CdV (28,35). En un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo por McDonald *et al.* (27) a lo largo de 2 a 29 meses en 20 pacientes con STPO, se observó una mejoría sintomática con el empleo de ivabradina (utilizando un instrumento de evaluación específico para el estudio), pero no se cuantificó la magnitud de la reducción de la frecuencia cardiaca (27,35). Aunque Barzilay y Jacob (26) mostraron el beneficio aportado por la ivabradina en 8 pacientes con STPO, se trató de un estudio prospectivo abierto, con la administración de tan solo una dosis única de ivabradina (26,35).

El criterio de valoración secundario de este estudio fue el efecto de la ivabradina en la CdV. Los pacientes con un STPO que presentan una taquicardia intensa tienen limitaciones en su capacidad funcional, ya que no pueden permanecer de pie o caminar durante períodos de tiempo prolongados. Se ha descrito que más del 25% de los pacientes con STPO no pueden trabajar (6,37). Además de la reducción de la CdV, muchos pacientes presentan al mismo tiempo depresión y ansiedad (37-43). Los pacientes con un STPO padecen a menudo otras muchas comorbilidades y reciben tratamiento con múltiples medicaciones con numerosos efectos secundarios, lo cual puede reducir aún más su CdV. En nuestro estudio realizado en 22 pacientes con STPO, hubo mejoras estadísticamente significativas de los parámetros de CdV. En comparación con el placebo, los pacientes refirieron mejoras significativas de la función física ( $p = 0,008$ ) y de la función social ( $p = 0,021$ ) con el tratamiento de ivabradina. Esta mejora de la CdV es un resultado notable, ya que se alcanzó con el empleo de ivabradina sola, cuando los pacientes no recibían ninguna otra medicación para el STPO. A pesar de que en estudios previos llevados a cabo con la ivabradina no se evaluó la CdV, Moon *et al.* (44) sí mostraron una mejora de la CdV con el empleo de betabloqueantes. Sin embargo, los betabloqueantes solos mostraron una mejora de los componentes físicos del cuestionario SF-36, y fue necesaria la adición de piridostigmina para mejorar el componente mental del SF-36 (44). En nuestro estudio realizado con ivabradina sola, observamos mejoras tanto del componente físico como del componente mental del cuestionario SF-36. Esto refuerza en mayor medida la mejora de la CdV que experimentaron los pacientes con el tratamiento de ivabradina.

Además, según lo indicado por nuestro examen de los datos publicados con anterioridad, en los estudios previos de ivabradina no se examinaron las concentraciones de NA en plasma (17-29). Aunque se describió una disminución de los niveles de NA en plasma con la administración de clonidina en pacientes con disautonomía, la diferencia no alcanzó significación estadística (45). Este es el primer estudio en el que se ha demostrado una mejora estadísticamente significativa con los cambios posturales de la frecuencia cardiaca y una tendencia clara a la mejora de las concentraciones de NA en plasma al adoptar la postura de bipedestación con el empleo de ivabradina en pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante. La reducción de las concentraciones de NA en plasma con la administración de ivabradina entre las posiciones de decúbito supino y bipedestación casi alcanzó la significación estadística en comparación con el placebo ( $p = 0,056$ ). Clínicamente, los pacientes presentan la máxima sintomatología cuando cambian de posición, y hemos mostrado reducciones significativas de las concentraciones de NA al adoptar la postura de bipedestación con el tratamiento de ivabradina ( $p = 0,030$ ). Además, este estudio pone de manifiesto que los pacientes con unas concentraciones de NA en plasma en bipedestación de  $\geq 1000$  pg/ml en la situación inicial presentaron una magnitud de la reducción de las concentraciones de NA con ivabradina muy superior a la de los pacientes con concentraciones de NA en bipedestación en la situación inicial de entre 600 y 1000 pg/ml ( $p = 0,026$ ). Dado que el STPO es un trastorno heterogéneo con diversos subtipos solapados, la estratificación según las concentraciones de NA en plasma podría ser una herramienta clínicamente útil para determinar qué pacientes obtendrán un mayor beneficio con el empleo de ivabradina.

Dada la reducción que causa en la frecuencia cardiaca sin que disminuya la PA, y dada la posible regulación negativa del sistema nervioso simpático que evidencian las concentraciones inferiores de NA, la ivabradina aporta un beneficio clínico en los pacientes con un STPO hiperadrenérgico como subtipo predominante. La ivabradina puede proporcionar también un beneficio adicional si se combina con otros productos farmacológicos. Serán necesarias nuevas investigaciones para el uso de la ivabradina en otros subtipos del STPO.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** Una posible limitación de este estudio es el pequeño tamaño muestral; sin embargo, una muestra de estudio pequeña podría verse afectada por un error de falsos negativos (tipo II), mientras que en nuestro análisis observamos varios resultados estadísticamente significativos. Otra limitación es que, si bien se aplicó un diseño ciego respecto a la intervención tanto a los investigadores del estudio como a los

pacientes, muchos de los pacientes apreciaron diferencias significativas y sospecharon que estaban recibiendo el tratamiento de ivabradina. Además, los pacientes fueron tratados tan solo durante 1 mes con ivabradina, y es posible que sea necesaria una mayor duración del estudio para evaluar posibles efectos a largo plazo.

## CONCLUSIONES

El STPO es un trastorno clínico multifactorial y debilitante, con una fisiopatología compleja, que causa un deterioro importante de la CdV de los pacientes. Este estudio muestra que la ivabradina proporciona mejoras notables de la frecuencia cardiaca, la CdV y la NA en los pacientes con un STPO hiperadrenérgico.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Se dispuso de una subvención de Amgen para la realización de este ensayo clínico iniciado por los investigadores. No se dispuso de ninguna ayuda de financiación para la redacción de este artículo. La Dra. Taub ha sido consultora de Amgen, Bayer, Esperion, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk y Sanofi; posee acciones de Epirium Bio; y ha recibido subvenciones de investigación de los NIH (R01 DK118278-01 y R01 HL136407), la American Heart Association (SDG #15SDG2233005) y el Departamento de Seguridad Nacional/FEMA (EMW-2016-FP-00788). El Dr. Hsu ha sido consultor de Medtronic, Abbott, Boston Scientific, Biotronik, Biosense Webster, Zoll Medical, Pfizer, Bristol Myers Squibb y Janssen Pharmaceuticals; ha recibido subvenciones de investigación de Biosense Webster y Biotronik; y posee acciones de Acutus Medical y

Vektor Medical. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Pam R. Taub, Division of Cardiovascular Medicine, University of California-San Diego, 9300 Campus Point Drive, Mail Code #7414, La Jolla, California 92037, Estados Unidos. Correo electrónico: ptaub@health.ucsd.edu. Twitter: @PamTaubMD, @AdenaZadourian, @JonHsuMD.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

**MÉDICO:** La ivabradina inhibe de forma selectiva la automaticidad del nódulo senoauricular, reduciendo la frecuencia cardiaca sin una disminución de la PA. En los pacientes con un STPO hiperadrenérgico, este efecto alivia los síntomas y mejora la CdV.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Serán necesarios estudios de mayor tamaño y a más largo plazo para identificar las causas subyacentes del STPO hiperadrenérgico; evaluar la durabilidad del efecto del tratamiento con ivabradina; y definir las características óptimas de momento de aplicación, intensidad y duración del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Shaw BH, Stiles LE, Bourne K, et al. The face of postural tachycardia syndrome—insights from a large cross-sectional online community-based survey. *J Intern Med* 2019;286:438-48.
- Mar PL, Raj SR. Postural orthostatic tachycardia syndrome: mechanisms and new therapies. *Annu Rev Med* 2020;71:235-48.
- Zadourian A, Doherty TA, Swiatkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs* 2018;78:983-94.
- Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation* 2013;127:2336-42.
- Sheldon RS, Grubb BP 2nd., Olshansky B, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015;12:e41-63.
- Garland EM, Celedonio JE, Raj SR. Postural tachycardia syndrome: beyond orthostatic intolerance. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:60.
- Ross AJ, Medow MS, Rowe PC, Stewart JM. What is brain fog? An evaluation of the symptom in postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2013;23:305-11.
- Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, Vernino S, Levine BD. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1207-28.
- Jacob G, Ertl AC, Shannon JR, Furlan R, Robertson RM, Robertson D. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1998;84:914-21.
- Mustafa HI, Garland EM, Biaggioni I, et al. Abnormalities of angiotensin regulation in postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm* 2011;8:422-8.
- Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2005;111:1574-82.
- Miller AJ, Raj SR. Pharmacotherapy for postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2018;215:28-36.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
- Komajda M. Prognostic and symptomatic benefits with ivabradine: lessons from the SHIFT trial. *Eur Heart J Suppl* 2015;17:G30-6.
- Sattar Y, Neisani Samani E, Zafrullah F, Latchana S, Patel NB. Ivabradine in congestive heart failure: patient selection and perspectives. *Cureus* 2019;11:e4448.
- Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkipati SR. The clinical use of ivabradine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1777-84.
- Oztunc F, Ugan Atik S, Dedeoglu R, Erbek Alp F, Gokalp S. Cooccurrence of postural orthostatic tachycardia syndrome with two different clinical entities. *Case Rep Pediatr* 2016;2016: 8542158.
- Ewan V, Norton M, Newton JL. Symptom improvement in postural orthostatic tachycardia syndrome with the sinus node blocker ivabradine. *Europace* 2007;9:1202.
- Khan S, Hamid S, Rinaldi C. Treatment of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine in a patient with postural orthostatic tachycardia syndrome and a dual chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:131-3.
- Dv N, Nagarajan DV, Jamil-Copley S, Baig MK. Use of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Atr Fibrillation* 2010;3:273.
- Nakatani Y, Mizumaki K, Nishida K, Inoue H. Atrioventricular node ablation and pacemaker implantation for recurrent syncope in a patient

- with postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1284-7.
22. Aliyev F, Celiker C, Türkoğlu C, Uzunhasan I. Successful use of ivabradine in a case of exaggerated autonomic dysfunction. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2010;38:285-9.
23. Cheema MA, Zain MA, Ullah W, Cheema K. Is ivabradine a wonder drug for atypical POTS? *BMJ Case Rep* 2019;12:e227789.
24. Hersi AS. Potentially new indication of ivabradine: treatment of a patient with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Open Cardiovasc Med J* 2010;4:166-7.
25. Meyer C, Mühlsteff J, Drexel T, et al. POTS following traumatic stress: interacting central and intracardiac neural control? *J Diabetes Complications* 2015;29:459-61.
26. Barzilai M, Jacob G. The effect of ivabradine on the heart rate and sympathovagal balance in postural tachycardia syndrome patients. *Rambam Maimonides Med J* 2015;6:e0028.
27. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2011;13:427-30.
28. Delle Donne G, Rosés Noguera F, Till J, Salukhe T, Prasad SK, Daubeney PEF. Ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome: preliminary experience in children. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:59-63.
29. Ruzieh M, Sirianni N, Ammari Z, et al. Ivabradine in the treatment of postural tachycardia syndrome (POTS), a single center experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:1242-5.
30. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2011;161:46-8.
31. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during headup tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2205-12.
32. Wellek S, Blettner M. On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:276-81.
33. 36-Item Short Form Survey (SF-36) scoring instructions. Available at: [https://www.rand.org/health-care/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html](https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html). Accessed June 21, 2020.
34. George D, Mallery P. IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.
35. Gee ME, Watkins AK, Brown JN, Young EJA. Ivabradine for the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome: a systematic review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18: 195-204.
36. U.S. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: Corlanor. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206143Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206143Orig1s000lbl.pdf). Accessed June 26, 2020.
37. Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2008;117:2814-7.
38. Raj V, Opie M, Arnold AC. Cognitive and psychological issues in postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2018;215:46-55.
39. Anderson JW, Lambert EA, Sari CI, et al. Cognitive function, health-related quality of life, and symptoms of depression and anxiety sensitivity are impaired in patients with the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Front Physiol* 2014;5:230.
40. Arnold AC, Haman K, Garland EM, et al. Cognitive dysfunction in postural tachycardia syndrome. *Clin Sci* 2015;128:39-45.
41. Moon J, Kim D-Y, Byun J-I, et al. Orthostatic intolerance symptoms are associated with depression and diminished quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:144.
42. Raj V, Haman KL, Raj SR, et al. Psychiatric profile and attention deficits in postural tachycardia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:339-44.
43. Agarwal AK, Garg R, Ritch A, Sarkar P. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Postgrad Med J* 2007;83:478-80.
44. Moon J, Kim D-Y, Lee W-J, et al. Efficacy of propranolol, bisoprolol, and pyridostigmine for postural tachycardia syndrome: a randomized clinical trial. *Neurotherapeutics* 2018;15:785-95.
45. Gaffney FA, Lane LB, Pettinger W, Blomqvist CG. Effects of long-term clonidine administration on the hemodynamic and neuroendocrine postural responses of patients with dysautonomia. *Chest* 1983;83: 436-8.

---

**PALABRAS CLAVE** hiperadrenérgico, ivabradina, síndrome de taquicardia postural ortostática, ensayo aleatorizado de grupos cruzados, taquicardia

---

**APÉNDICE** Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.

## COMENTARIO EDITORIAL

Carmen de Pablo  
Zarzosa

## Ivabradina en el tratamiento del síndrome de taquicardia ortostática postural: Nuevas evidencias

Carmen de Pablo Zarzosa<sup>a</sup>, Miguel Cayetano Amores Luque<sup>b</sup>, Fernando Domínguez Benito<sup>c</sup>

**E**l síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) es un síndrome clínico poco conocido. Los síntomas que provoca conllevan un importante deterioro de la calidad de vida, no existiendo hasta el momento ningún tratamiento totalmente efectivo, con recomendación IA. Los pacientes con POTS presentan un aumento de la frecuencia cardíaca igual o superior a 30 latidos por minuto (lpm), al pasar del decúbito a una posición supina, acompañado de mareos, palpitaciones, sensación de debilidad, fatiga, visión borrosa, cefalea o intolerancia al ejercicio.

Se han propuesto múltiples mecanismos fisiopatológicos, que a su vez dan lugar a distintos subtipos de POTS: hiperadrenérgico, hipovolémico, neuropático, un subtipo relacionado con hipermovilidad articular y otro con el sistema inmunitario.

Taub y cols en el presente ensayo clínico (1), evalúan la eficacia del uso de ivabradina en un subtipo concreto de POTS, el hiperadrenérgico. Este se caracteriza por una activación anormal del sistema nervioso simpático, con elevación de los niveles de noradrenalina en reposo, y especialmente con la bipedestación. Sin embargo, existe un amplio solapamiento entre los mecanismos y la sintomatología de las diferentes subcategorías de este síndrome.

El POTS neuropático se caracteriza por una afectación de las pequeñas fibras autonómicas sudomotoras postganglionares de predominio en miembros inferiores (2). La afectación también ocurre a nivel esplácnico, produciendo un defecto en la venocostricción y un acúmulo de la volemia en el sistema venoso. Esta reducción del retorno venoso da lugar a una disminución de la precarga y requiere un aumento de la frecuencia cardíaca para mantener la perfusión periférica, causando la característica taquicardia refleja. Algunos grupos incluyen en esta categoría el POTS asociado a hiperlaxitud articular y conecti-

vopatías y el POTS inmunomediado, por sus mecanismo fisiopatológicos compartidos (2). Publicaciones recientes han descrito tanto disfunción de fibras autonómicas sudomotoras como variantes de POTS en pacientes tras infección por COVID-19 (3, 4). Los pacientes con POTS hipovolémico tienen un volumen plasmático menor que controles sanos, con niveles paradójicamente bajos de aldosterona y actividad de renina plasmática normal (5).

Según la Heart Rhythm Society (2) y la Sociedad Cardiovascular canadiense (6) in the absence of another recognized disease. Conventional POTS criteria require an excessive orthostatic tachycardia in the absence of substantial orthostatic hypotension, and predominant symptoms of orthostatic intolerance, worse with upright posture and better with recumbence. POTS is a heterogeneous syndrome with likely several underlying pathophysiological processes, and not a specific disease. The primary panel for this Canadian Cardiovascular Society position statement sought to provide a contemporary update of the best evidence for the evaluation and treatment of POTS. We performed a systemic review of evidence for the evaluation of treatment of POTS using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE, el tratamiento actual del POTS debe iniciarse con medidas no farmacológicas, como el entrenamiento físico y la expansión de volumen, a través de una mayor ingesta de sal y líquidos. Los programas de entrenamiento deben priorizar el ejercicio en posición horizontal, por ejemplo bicicleta reclinada, natación, etc., y añadir gradualmente el ejercicio en posición vertical, según tolerancia. Otras medidas serían el uso de prendas de compresión abdominal, o posiciones que aumenten la precarga (7).

En caso de persistencia de síntomas, estaría indicado el inicio de medicación. Se han utilizado agonistas alfa

<sup>a</sup>Unidad Rehabilitación Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España; <sup>b</sup> Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España; <sup>c</sup>Hospital Universitari Joan XIII. Tarragona, España

adrenérgicos (midodrina, clonidina), análogos de aldosterona (fludrocortisona), anticolinesterásicos (piridostigmina), inhibidores de la recaptación de serotonina... todos ellos sin una clara eficacia contrastada en ensayos clínicos y con potenciales efectos adversos importantes (8). Los betabloqueantes son probablemente el grupo farmacológico más empleado, destacando los no cardioselectivos por su bloqueo sobre la vasodilatación  $\beta$ -2 dependiente de adrenalina. Propranolol demostró una disminución en la frecuencia cardíaca y mejoría de los síntomas, en comparación con placebo (9), pero en un ensayo posterior, la realización de ejercicio físico fue superior a la toma de propranolol, en la mejoría de la calidad de vida (10). Los betabloqueantes reducen también la tensión arterial, lo que limitaría en ocasiones su uso.

Ivabradina disminuye de forma intrínseca la frecuencia cardíaca mediante la inhibición de los canales  $I_f$  del nodo sinusal, y ya se había propuesto su potencial papel en el control sintomático y de la frecuencia cardíaca en POTS, en pequeños ensayos clínicos abiertos y en estudios retrospectivos, con resultados prometedores y un buen perfil de tolerancia (11,12).

Taub y cols (1) dirigen el primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con diseño cruzado en pacientes con POTS hiperadrenérgico. En él, 26 pacientes son aleatorizados a recibir ivabradina o placebo durante un mes, seguido de una semana de lavado y un segundo mes bajo el otro tratamiento. Se realizaron evaluaciones de parámetros ortostáticos (frecuencia cardíaca, tensión arterial) a las 2 semanas del inicio de cada grupo, pudiendo titularse el fármaco hasta una dosis máxima de 7,5mg/12 horas en base a dichos parámetros y a la tolerancia al fármaco. Cada paciente respondía un cuestionario genérico de calidad de vida (SF-36) al inicio del ensayo, y tras completar cada grupo de tratamiento. Se realizó una extracción sanguínea en decúbito supino y en bipedestación para evaluar los niveles de noradrenalina. En este estudio, ivabradina demostró ser superior a placebo en la disminución de la frecuencia cardíaca en decúbito y bipedestación, y consiguió una mejoría de la función física y social evaluada con SF-36. Así mismo se produjo una tendencia a la disminución de los niveles de noradrenalina en bipedestación, bajo tratamiento con ivabradina frente a placebo. Los autores sugieren una posible regulación a la baja del sistema nervioso simpático implicado en la fisiopatología del POTS hiperadrenérgico. No se registró ningún efecto adverso grave o no descrito previamente con la toma del fármaco durante el estudio. Todo ello posiciona a la ivabradina como un agente tremendamente prometedor en el POTS, al menos en el subtipo hiperadrenérgico.

Sin embargo, existen algunas áreas a clarificar tras el análisis del estudio. Como los mismos autores refieren es un tamaño muestral pequeño y el tiempo de segui-

miento corto. Con respecto a los criterios de inclusión y al diagnóstico de POTS en los pacientes reclutados, la frecuencia cardíaca basal era de 94 latidos por minuto, sugiriendo una afectación leve de estos pacientes. De hecho, atendiendo a los niveles de frecuencia cardíaca en decúbito y bipedestación del grupo placebo, es probable que gran parte de los pacientes no cumplieren los criterios diagnósticos de POTS durante el transcurso del estudio.

Resulta también llamativo que de los diez pacientes que son inicialmente aleatorizados al grupo de ivabradina, tres abandonan el ensayo por efectos adversos (náuseas y somnolencia, fatiga y fosfenos) antes de completar el primer mes. Aunque la tasa de abandono no es tan alta en los que toman ivabradina en el segundo mes, esto podría estar motivado por el hecho de la proximidad al final del ensayo, y genera dudas acerca de la tolerancia y porcentaje de abandono del tratamiento, con un tamaño muestral mayor.

No queda claro por qué sólo se ha incluido a los pacientes con POTS hiperadrenérgico.

La existencia de varios subtipos de POTS nos obliga a preguntarnos si el beneficio del tratamiento con ivabradina sería aplicable al resto. El mecanismo fisiopatológico del POTS no hiperadrenérgico no sugiere a priori un beneficio sintomático con ivabradina. En otros subgrupos el mecanismo desencadenante común es una precarga baja que condiciona un volumen sistólico menor y por consiguiente una taquicardia refleja exagerada. Reducir esta taquicardia refleja podría teóricamente disminuir transitoriamente el gasto cardíaco y causar presíncope o síncope al paciente. Sin embargo, en un pequeño estudio prospectivo en pacientes con POTS y síncope vasovagal, la ivabradina no produjo ningún efecto sobre la tensión arterial ni aumentó la incidencia de síncope (13). No sabemos realmente el efecto real de la ivabradina sobre otros subtipos de POTS y podría tener beneficios por mecanismos no conocidos. Como se ha mencionado las diferentes subcategorías de POTS frecuentemente se solapan. Los autores contemplan esta posibilidad y por ello omiten como criterio de inclusión el aumento de TA sistólica  $> 10$  mmHg requerido para el diagnóstico de POTS hiperadrenérgico. Es posible que otras categorías de POTS estén parcialmente representadas en la muestra reclutada, sin embargo deberían diseñarse otros ensayos para estudiar el efecto específico de ivabradina en dichos subtipos.

Sería también importante un estudio comparativo entre betabloqueantes e ivabradina en estos pacientes con POTS, para determinar su efectividad en controlar la sintomatología y la calidad de vida.

No queda claro al papel que tendría la determinación de los niveles de noradrenalina, previos o durante el seguimiento, para decidir el inicio o continuación del trata-

miento. Hubo una fuerte tendencia a la disminución de noradrenalina de la posición supina a la bipedestación con ivabradina frente a placebo, aunque sin significación. Pero sí parece existir una mayor disminución de noradrenalina con este fármaco, en aquellos pacientes que presentaban cifras más elevadas en bipedestación. Esto podría ser explorado en un ensayo con mayor tamaño muestral, para confirmar estos hallazgos, lo que permiti-

ría seleccionar a los pacientes que tendrían un mayor beneficio terapéutico con ivabradina.

El estudio de Taub y cols (1) es importante al aportar beneficios de ivabradina en pacientes con una patología como el POTS, sin tratamiento realmente efectivo. Los resultados invitan a continuar la investigación con estudios de mayor tamaño y seguimiento, que incluyan otros subtipos de POTS, para confirmar estos hallazgos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Taub PR, Zadourian A, Lo HC, Ormiston CK, Golshan S, Hsu JC. Randomized trial of ivabradine in patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 861-71.
2. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shenn WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015;12: e41-63.
3. Hinduja A, Moutairou A, Calvet JH. Sudomotor dysfunction in patients recovered from Covid-19. *Neurophysiol Clin* 2021; 51: 193-196.
4. Johansson M, Stahlberg M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B et al. Long-Haul post-Covid-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish Experience. *J Am Coll Cardiol Case Rep*. 2021; 3: 573-580.
5. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrme DW et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2005; 111: 1574-82.
6. Raj SR, Guzman JC, Harvey P, Richer L, Schondorf R, Seifer C, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and Related Disorders of Chronic Orthostatic Intolerance. *Can J Cardiol* 2020; 36: 357-372.
7. Fu Q, Levine BD. Exercise and non-pharmacological treatment of POTS. *Auton Neurosci Basic Clin* 2018; 215: 20-7.
8. Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, Vernino S, Levine BD. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1207-28.
9. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Paranjape SY, Ramirez M, Dupont WD, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation*. 2009;120:725-34.
10. Fu Q, Vangundy TB, Shibata S, Auchus RJ, Williams GH, Levine BD. Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Hypertension* 2011;58:167-75.
11. Gee ME, Watkins AK, Brown JN, Young EJA. Ivabradine for the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome: A systematic review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:195-204.
12. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2011;13:427-30.
13. Sutton R, Salukhe TV, Franzen-McManus AC, Collins A, Lim PB, Francis DP. Ivabradine in treatment of sinus tachycardia mediated vasovagal syncope. *Europace* 2014, 16:284-288.

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN JACC TEMA DE LA SEMANA

# Afectación cardiaca en la enfermedad de Fabry

## Revisión JACC Tema de la semana



Maurizio Pieroni, MD, PhD,<sup>a</sup> James C. Moon, MD,<sup>b</sup> Eloisa Arbustini, MD,<sup>c</sup> Roberto Barriales-Villa, MD, PhD,<sup>d</sup> Antonia Camporeale, MD, PhD,<sup>e</sup> Andreja Cokan Vujkovic, MD,<sup>f</sup> Perry M. Elliott, MBBS, MD,<sup>b</sup> Albert Hagege, MD, PhD,<sup>g</sup> Johanna Kuusisto, MD, PhD,<sup>h</sup> Aleš Linhart, MD, PhD,<sup>i</sup> Peter Nordbeck, MD,<sup>j</sup> Iacopo Olivotto, MD,<sup>k</sup> Päivi Pietilä-Effati, MD,<sup>l</sup> Mehdi Namdar, MD, PhD<sup>m</sup>

### RESUMEN

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno raro de almacenamiento lisosómico hereditario, ligado al cromosoma X, que es causado por un déficit de actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A que conduce a una acumulación de globotriasilceramida (Gb3) en los tejidos afectados, incluido el corazón. La afectación cardiovascular suele manifestarse en forma de hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica, insuficiencia cardiaca y arritmias, que limitan la calidad de vida y constituyen las causas más frecuentes de muerte. Tras la introducción de la terapia sustitutiva enzimática, el diagnóstico y tratamiento tempranos han pasado a ser esenciales para retardar la progresión de la enfermedad y prevenir las complicaciones cardiacas importantes. Los avances recientes en el conocimiento de la fisiopatología de la EF sugieren que, además de la acumulación de Gb3, hay otros mecanismos que contribuyen a producir la aparición de la miocardiopatía de Fabry. Los progresos realizados en las técnicas de diagnóstico por la imagen han mejorado el diagnóstico y la determinación del estadio de la cardiopatía asociada a la EF, y sugieren que la inflamación del miocardio desempeña un papel central, a la vez que sientan las bases para investigaciones futuras. Además, con la reciente autorización del tratamiento oral con chaperonas y los nuevos avances terapéuticos, el panorama del tratamiento específico para la EF está en rápida evolución. (J Am Coll Cardiol 2021;77:922-36)  
© 2021 American College of Cardiology Foundation.

La afectación cardiaca constituye la principal causa de deterioro de la calidad de vida y de muerte en los pacientes con enfermedad de Fabry (EF) (1,2) y es una causa insuficientemente identificada de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y de arritmias ventriculares en los varones de más de 30 años y en las mujeres de más de 40 años (3). El daño cardiaco se inicia en una etapa temprana de la vida, pro-



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup>Cardiovascular Department, San Donato Hospital, Arezzo, Italia; <sup>b</sup>Barts Heart Centre, University College London, Londres, Reino Unido; <sup>c</sup>Centre for Inherited Cardiovascular Diseases, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia; <sup>d</sup>Unidad de Cardiopatías Familiares, INIBIC, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, CIBERCV, A Coruña, España; <sup>e</sup>Multimodality Cardiac Imaging Section, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milán, Italia; <sup>f</sup>Department of Internal Medicine, General Hospital Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Eslovenia; <sup>g</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Cardiology Department, Hôpital Européen Georges Pompidou, París, Francia; <sup>h</sup>Centre for Medicine and Clinical Research, Kuopio University Hospital and University of Eastern Finland, Kuopio, Finlandia; <sup>i</sup>2nd Department of Internal Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Praga, República Checa; <sup>j</sup>University Hospital of Würzburg, Würzburg, Alemania; <sup>k</sup>Cardiomyopathy Unit, Careggi University Hospital, Florencia, Italia; <sup>l</sup>Cardiac Unit, Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finlandia; y <sup>m</sup>Hôpitaux Universitaires de Genève, Ginebra, Suiza.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 12 de noviembre de 2020; aceptado el 11 de diciembre de 2020.

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS**

**AAF** = anticuerpos antifármaco  
**CRM** = cardi resonancia magnética  
**EF** = enfermedad de Fabry  
**Gb3** = globotriaosilceramida  
**HVI** = hipertrofia ventricular izquierda  
**liso-Gb3** = globotriaosilesfingosina  
**MCH** = miocardiopatía hipertrófica  
**RTG** = realce tardío de gadolinio  
**TSE** = terapia sustitutiva enzimática  
**α-Gal A** = α-galactosidasa A

grasa de forma subclínica antes de que aparezcan síntomas importantes y suele manifestarse en forma de una hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que simula una miocardiopatía hipertrófica (MCH) (4,5). En un reciente reanálisis de 5491 pacientes con un diagnóstico clínico de HVI y/o MCH en los que se aplicó un *screening* de la EF, se observó una prevalencia de variantes genéticas patógenas del gen *GLA* del 0,93% en los varones y del 0,90% en las mujeres (5).

Tras la introducción de la terapia sustitutiva enzimática (TSE), la identificación temprana de la EF y el diagnóstico diferencial respecto a otras causas de HVI han pasado a tener un papel crucial en los esfuerzos por limitar la progresión de la enfermedad (1,6). Los avances recientes en el conocimiento de la fisiopatología de la EF y en las técnicas de diagnóstico por la imagen cardíaca han mejorado los métodos diagnósticos y terapéuticos utilizados para las manifestaciones cardíacas de la EF. Además, el panorama terapéutico específico para la EF está en rápida evolución, con la reciente autorización de una chaperona de administración oral y el desarrollo de nuevos tratamientos como las enzimas modificadas, la terapia de reducción del sustrato y los tratamientos genéticos (7).

El objetivo de este artículo es presentar una revisión completa de los conocimientos actuales y la investigación en curso sobre la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la afectación cardíaca en la EF.

**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA EF**

La EF es un trastorno de almacenamiento lisosómico ligado al cromosoma X y de carácter panétnico, que es causado por variantes patogénicas del gen *GLA* que dan lugar a una reducción de la actividad enzimática de la α-galactosidasa A (α-Gal A) (1). Esto conduce a una acumulación lisosómica de globotriaosilesfingosina (Gb3) y del compuesto relacionado globotriaosilesfingosina (liso-Gb3) en los tejidos afectados, como son el corazón, los riñones, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso periférico (2). La incidencia descrita de entre 1 por cada 40.000 y 1 por cada 117.000 personas puede haber subestimado la real, dado que los exámenes de *screening* de recién nacidos sugieren una prevalencia de hasta 1 por cada 8800 recién nacidos (8).

Se han identificado más de 1000 variantes del gen *GLA* (1,9) que se clasifican como patogénicas, benignas sin trascendencia clínica o de trascendencia desconocida (10). Las variantes sin sentido o de sentido erróneo y los codones de detención prematura que dan lugar a una ausencia de actividad o a una actividad baja de la enzima α-Gal A suelen asociarse a una EF de inicio temprano clásica, que

**PUNTOS CLAVE**

- La miocardiopatía asociada a la EF se manifiesta principalmente en forma de una HVI.
- Además de la acumulación de glucoesfingolípidos, los mecanismos secundarios que conducen al daño cardíaco en la EF son la inflamación y la activación inmunitaria.
- Las pruebas de imagen cardíaca, y en particular la CRM, son esenciales para el diagnóstico y la determinación del estadio de la EF.
- Un tratamiento temprano puede mejorar los resultados clínicos en los pacientes con EF y miocardiopatía.

se caracteriza en los varones por la aparición en la infancia de síntomas, afectación multiorgánica y progresión rápida de la enfermedad, con manifestaciones clínicas que afectan a menudo al corazón, los riñones y el sistema nervioso central (1-3). En la **figura 1** se resumen las manifestaciones clínicas extracardíacas de la EF según la década de edad en la que aparecen. Las variantes genéticas de sentido erróneo que se asocian a la presencia de una actividad residual de α-Gal A causan una EF de inicio tardío, que afecta predominantemente al corazón (variante cardíaca). Las variantes genéticas asociadas a la variante cardíaca incluyen la p.N215S (prevalente en Norteamérica y Europa), la p.F113L (prevalente en Portugal) y la IVS4+919G>A (prevalente en Taiwán) (10-12).

En el sexo femenino, la inactivación aleatoria del cromosoma X (lionización) conduce a un mosaicismo, de tal manera que algunas células expresan el alelo normal mientras que otras expresan el alelo mutado (13). Esto da lugar a manifestaciones heterogéneas, que van de un fenotipo asintomático o leve, que se manifiesta en una fase más avanzada de la vida y afecta a > 1 órgano, a un fenotipo grave que se parece a la EF clásica.

En los varones con una EF clásica, la confirmación de una reducción grave o ausencia de la actividad de α-Gal A es a menudo suficiente para establecer el diagnóstico. Los pacientes varones con una EF de inicio tardío presentan una actividad de α-Gal A residual más alta que la observada en la EF clásica, aunque está muy por debajo de los valores normales. En las mujeres heterocigotas, la actividad de α-Gal A puede ser normal o ligeramente deficitaria, y el diagnóstico requiere una confirmación genotípica. Por consiguiente, todos los diagnósticos de EF deben confirmarse mediante la realización de pruebas genéticas. Tanto las pruebas enzimáticas como las genéticas pueden realizarse con facilidad mediante tarjetas de análisis con gota de sangre seca, y algunos laboratorios de Europa y Estados

**FIGURA 1.** Señales de alarma para la enfermedad de Fabry en el diagnóstico diferencial

Señales de alarma extracardíacas		Señales de alarma cardíacas				
Décadas de edad de presentación	En cualquier momento	Antecedentes familiares de insuficiencia renal y/o ictus	Antecedentes familiares de HVI, en especial si no hay evidencia de transmisión de varón a varón	Antecedentes	Instrumento diagnóstico	
	1-2	Dolor neuropático				Electrocardiografía
	1-2	Síntomas gastrointestinales	Intervalo PQ corto <sup>†</sup>			
	1-2	Angioqueratomas	Bradicardia			
	1-2	Córnea verticillata*	Incompetencia cronotrópica			
	1-2	Hipohidrosis, intolerancia al calor/frío y al ejercicio	Bloqueos auriculoventriculares <sup>†</sup>			
	1-2	Albuminuria	HVI con función sistólica normal	Ecocardiografía bidimensional		
	3-4	AIT/ictus infantiles y/o criptogénicos	Reducción del strain (deformación) longitudinal global			
	3-4	Pérdida de audición (progresiva o súbita)	Dilatación de raíz aórtica leve a moderada			
	3-4	Dolicoectasia de la arteria basilar, hiperintensidades crónicas de la sustancia blanca en la RM encefálica	Engrosamiento de las válvulas mitral y aórtica con insuficiencia leve a moderada	Cardiorresonancia magnética		
	3-4	Proteinuria	Hipertrofia de músculos papilares			
	3-4	Insuficiencia renal	Realce tardío de gadolinio posterolateral de capa media			
	3-4	Linfedema	T1 nativo bajo			

Señales de alarma para la enfermedad de Fabry en el diagnóstico diferencial de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y/o miocardiopatía hipertrofica idiopáticas. \*En ausencia de causas yatrogénicas (cloroquina/amiodarona). †Intervalo PQ corto en los estadios iniciales; los bloqueos auriculoventriculares y de rama del haz son más frecuentes en la enfermedad avanzada. Eco-2D = ecocardiografía bidimensional; RM = resonancia magnética; AIT = accidente isquémico transitorio.

Unidos proporcionan el servicio gratuitamente, a menudo en el contexto de proyectos de investigación respaldados por empresas productoras de medicamentos. Tras la confirmación diagnóstica, se recomienda vivamente un *screening* genético familiar en cascada, según el patrón de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X (1).

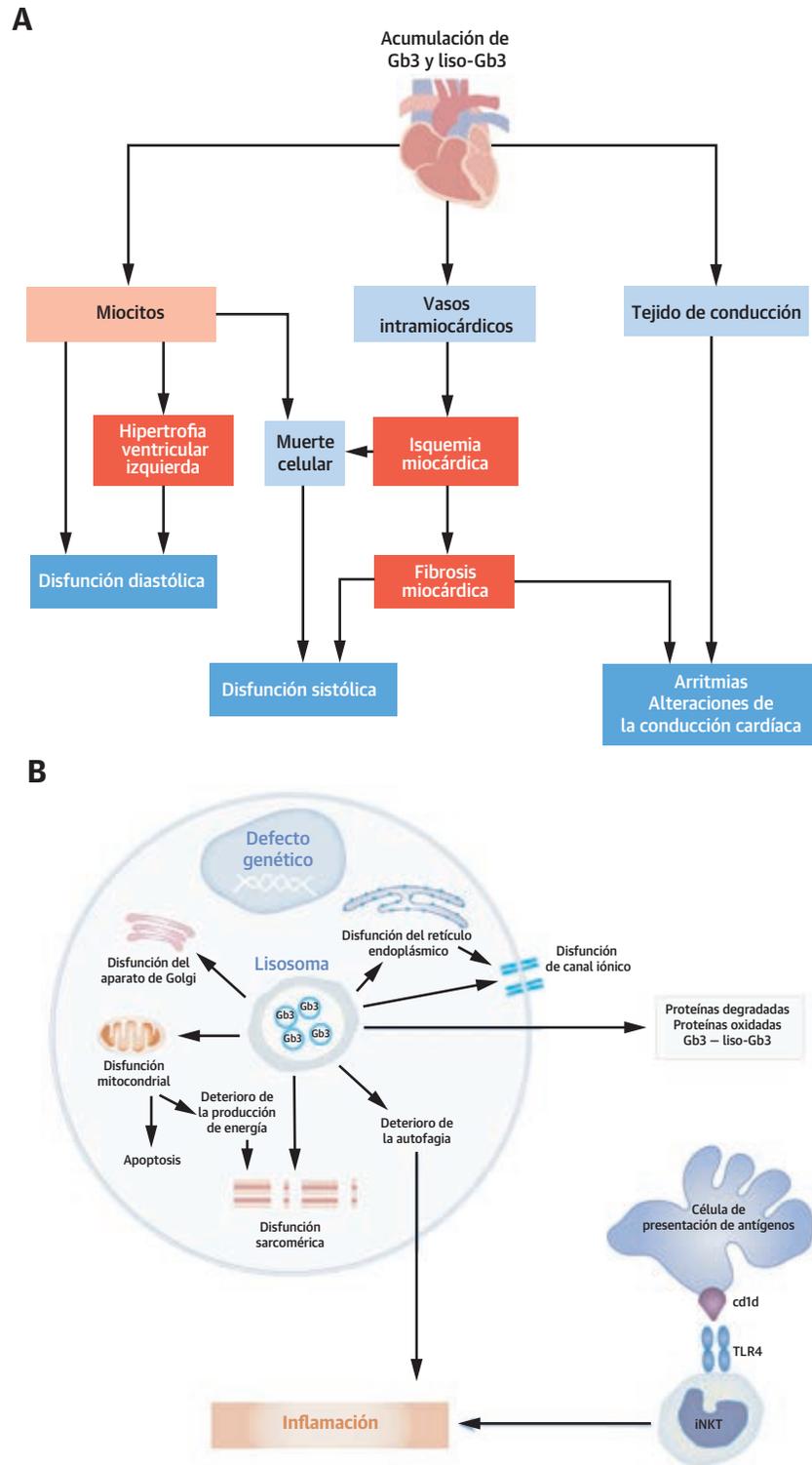
### FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN CARDIACA EN LA EF

La acumulación de Gb3 afecta a todos los tipos de células y tejidos del corazón, incluidos los miocitos, las células endoteliales y de músculo liso de los vasos intramiocárdicos, el endocardio, los fibroblastos valvulares y el tejido de conducción cardíaco (14). La acumulación miocárdica conduce a una HVI y disfunción diastólica progresivas. La afectación de los vasos intramurales induce alteraciones estructurales y funcionales, que causan una isquemia miocárdica (15). La fibrosis y la afectación del tejido de conducción cardíaco subyacen en la aparición de arritmias ventriculares y trastornos de la conducción (figura 2A).

Sin embargo, la acumulación de Gb3 no explica la totalidad del espectro de la fisiopatología de la EF (16). Junto

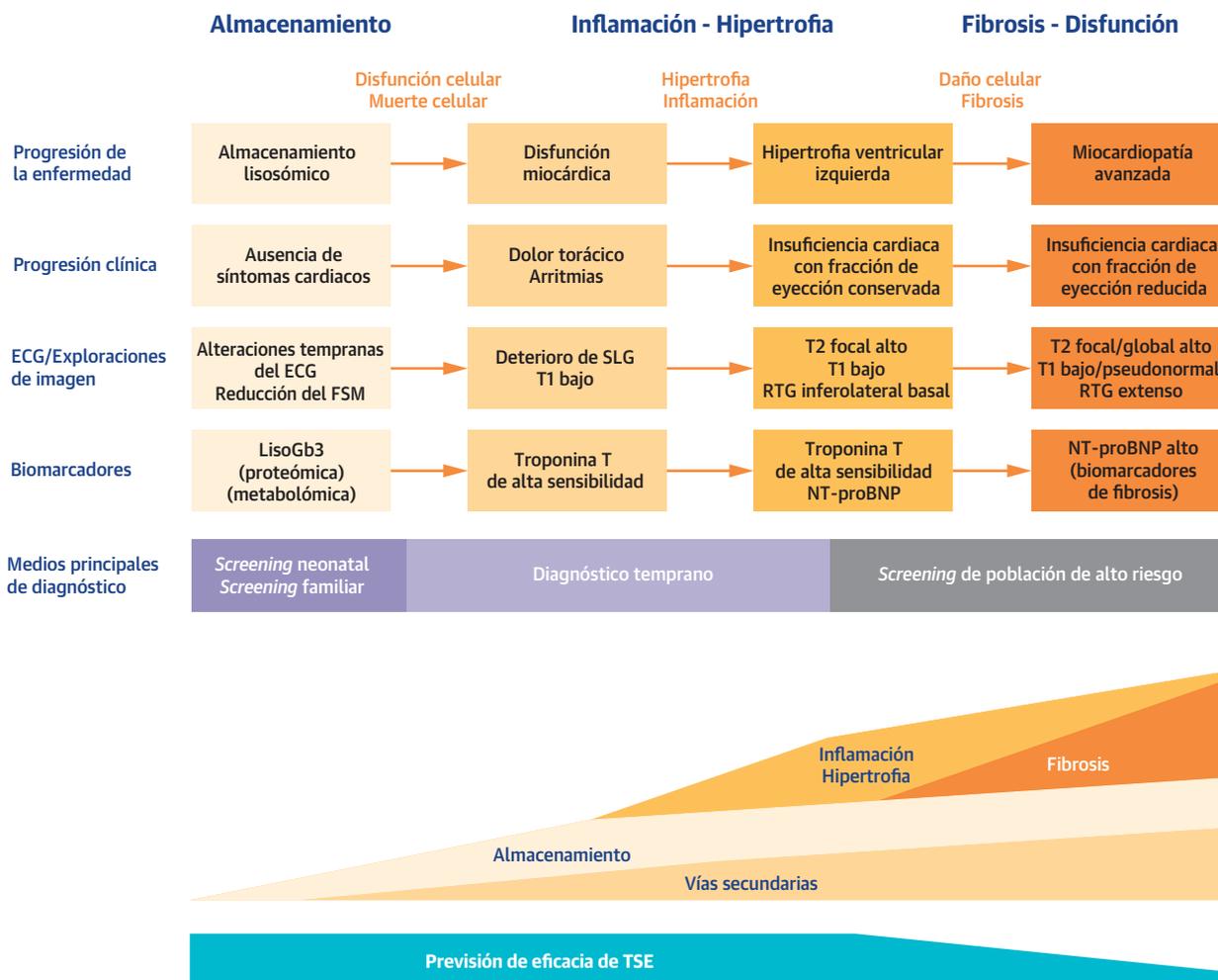
con los efectos mecánicos, la acumulación de Gb3 desencadena otros procesos secundarios que dan lugar a un deterioro bioquímico y funcional en los miocitos (figura 2B). Los estudios realizados *in vitro* muestran que la Gb3 intralisosómica causa un deterioro de la endocitosis y la autofagia, induce la apoptosis e interfiere en la producción de energía mitocondrial (17). La depleción de energía y los factores tróficos, como la esfingosina, pueden activar vías de hipertrofia celular que son comunes a las de otras MCH. Los estudios realizados en miocardiocitos aislados de biopsias endomiocárdicas han puesto de manifiesto que los glucoesfingolípidos intracelulares provocaron una disfunción de los miofilamentos sarcoméricos y una miofibrilolisis (18). Birket *et al.* (19) pusieron de relieve la aparición de una potenciación de la función de los canales de sodio y calcio que dio lugar a unos potenciales de acción espontáneos más elevados y más breves en los miocardiocitos de la EF derivados de células madre pluripotenciales inducidas. Estas observaciones sugirieron que los glucoesfingolípidos almacenados podrían alterar la expresión de los canales iónicos y/o el tráfico por la membrana celular, alterando con ello las propiedades eléctricas de los miocardiocitos. Namdar

**FIGURA 2. Fisiopatología de la EF**



**(A)** Fisiopatología clásica de la enfermedad de Fabry (EF) como enfermedad de almacenamiento miocárdica y **(B)** vías secundarias descritas recientemente en la EF. Gb3 = globotriaosilceramida; iNKT = linfocito T citotóxico natural invariante; liso-Gb3 = globotriaosilesfingosina; TLR4 = receptor *toll-like* 4.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Evolución propuesta de la afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry



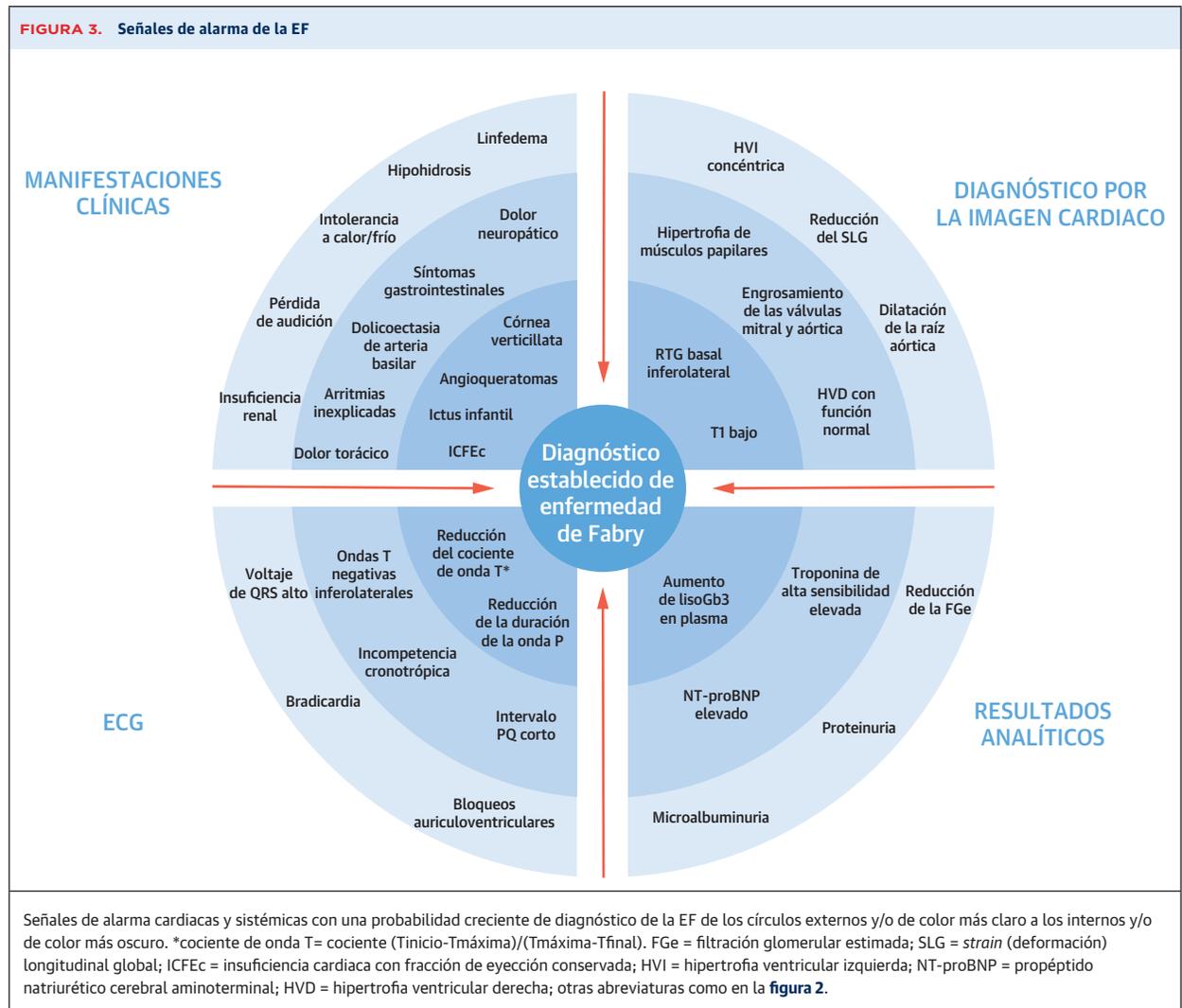
Pieroni, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(7):922-36.

Evolución propuesta de los estadios de la afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry (EF) junto con la progresión clínica, técnicas de diagnóstico por la imagen, biomarcadores, principales formas de diagnóstico, y en relación con la eficacia esperada del tratamiento. ECG = electrocardiografía; TSE = terapia sustitutiva enzimática; SLG = *strain* (deformación) longitudinal global; RTG = realce tardío de gadolinio; liso-Gb3 = globotriaosilesfingosina; FSM = flujo sanguíneo miocárdico; NT-proBNP = péptido natriurético cerebral aminoterminal.

et al. (20) propusieron que el aumento de la velocidad de conducción en el miocardio auricular y ventricular era una posible causa de las anomalías electrocardiográficas en la EF, entre las que se encuentran la de un intervalo PR corto sin indicios de la presencia de una vía accesoria.

El modelo de la EF como una simple miocardiopatía por almacenamiento ha sido puesto en duda también por los estudios de diagnóstico por la imagen realizados con cardi resonancia magnética (CRM) mediante mapeo T1 y T2 que han permitido determinar el contenido lipídico y la inflamación del miocardio en diferentes estadios de la enfermedad y han sugerido un papel central de la inflamación en la progresión inicial de la EF (21,22) (**ilustración central**). Las evidencias clínicas y experimentales

existentes respaldan también el papel de la inflamación en la EF y en otros trastornos de almacenamiento lisosómico (16, 23-26). El déficit de  $\alpha$ -Gal A limita la degradación, con lo que favorece la acumulación de los antígenos lipídicos, mientras que la Gb3 y la liso-Gb3 pueden actuar de por sí también como antígenos que activan los linfocitos T citotóxicos naturales invariantes y dan lugar a una inflamación crónica y autoinmunidad (23-25) (**figura 2B**). Los efectos que se producen a través de los glucoesfingolípidos son abolidos por los anticuerpos dirigidos contra el receptor *toll-like 4*, lo cual sugiere un papel fundamental de esta vía inflamatoria (23,24) que promueve el remodelado de la matriz extracelular y la fibrosis a través de la acción del factor de crecimiento tumoral  $\beta$  (25). Una



autofagia defectuosa fomenta también la inflamación a través de los activadores del inflamasoma y libera especies moleculares oxidativas reactivas (23). Yogasundaram *et al.* (26) han descrito recientemente una elevación de biomarcadores inflamatorios y del remodelado cardíaco que estaba correlacionada con la progresión de la enfermedad en los pacientes con EF, mientras que se observó una activación inflamatoria crónica en biopsias endomiocárdicas de pacientes con EF (27). Knott *et al.* (15) han relacionado recientemente la inflamación miocárdica con una disfunción microvascular y anomalías de la perfusión en la afectación cardíaca inicial.

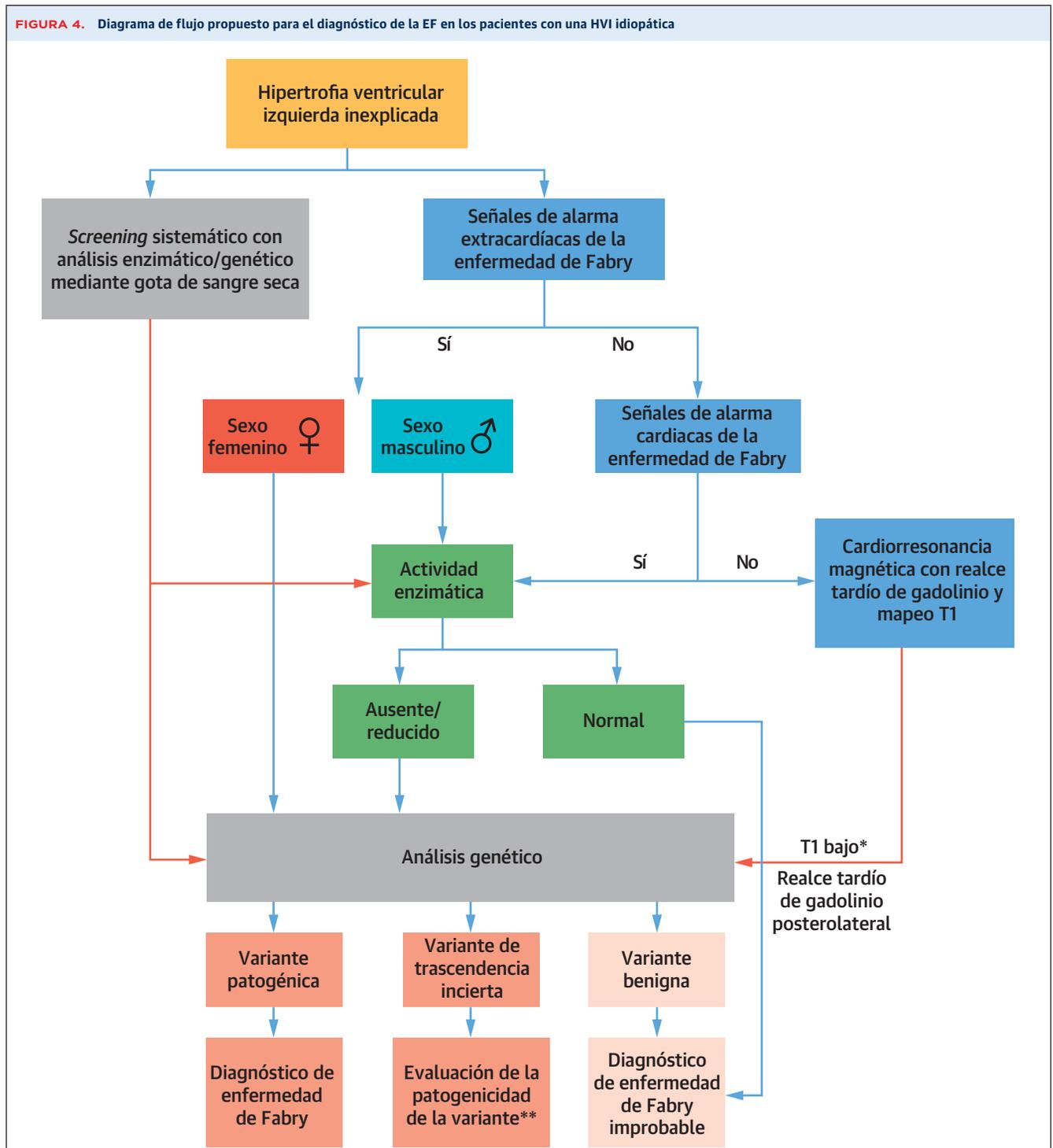
#### DIAGNÓSTICO Y DETERMINACIÓN DEL ESTADIO DE LA AFECTACIÓN CARDÍACA

Las nuevas perspectivas sobre la fisiopatología de la enfermedad y la obtención de datos a largo plazo con el empleo de la TSE han aportado información útil para el

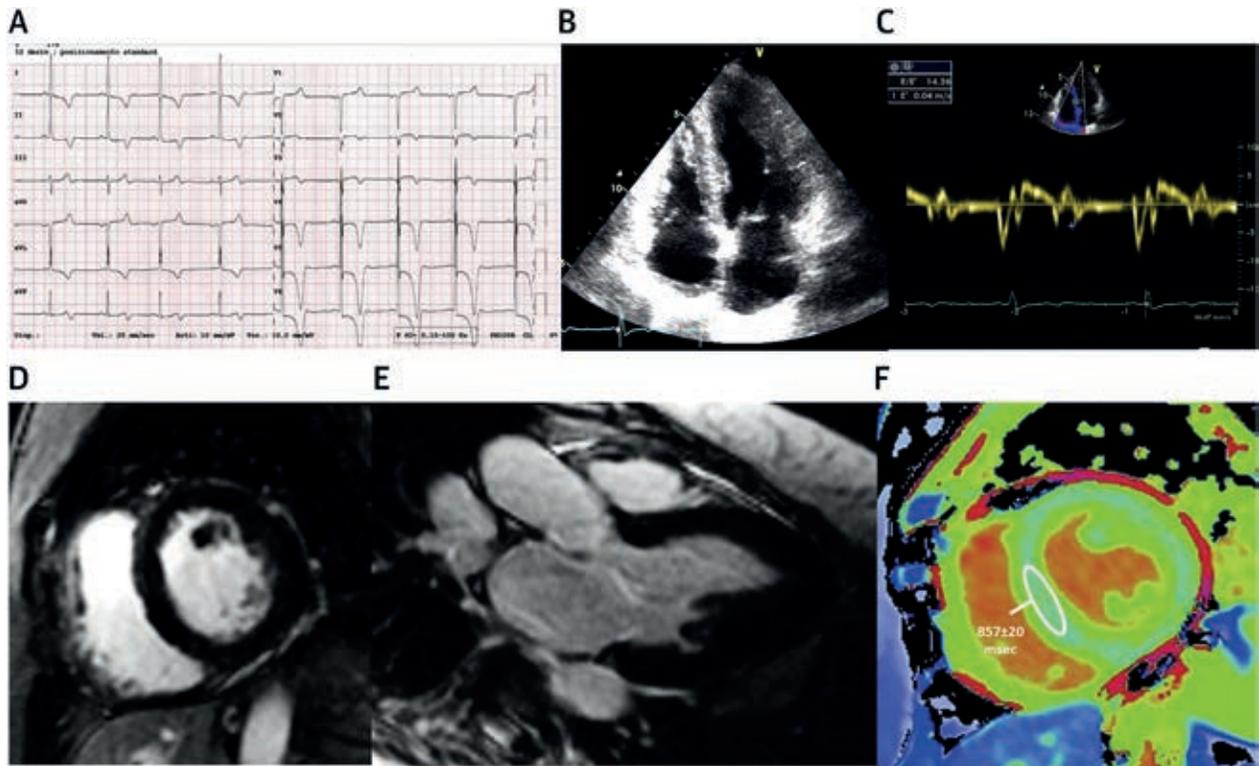
tratamiento de la cardiopatía asociada a la EF. Aunque el diagnóstico temprano continúa siendo esencial para optimizar el beneficio aportado por los tratamientos específicos para la enfermedad (1-3), parece claro que una determinación exacta del estadio de la afectación cardíaca mediante técnicas de diagnóstico por la imagen y biomarcadores tiene repercusiones clínicas importantes.

En los registros de la EF, se describe la presencia de una HVI en un 53% de los varones y en  $\geq 33\%$  de las mujeres a partir de la tercera década de la vida, de tal manera que un 60% de los pacientes presentan síntomas que incluyen una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, dolor torácico y arritmias (1-3). Así pues, debe sospecharse la EF en los pacientes adultos que presentan estos síntomas con un origen poco claro. Según el abordaje escalonado que se ha propuesto anteriormente para el estudio diagnóstico de las miocardiopatías (28), la identificación de señales de alarma extracardiacas debe conducir a un mayor grado de sospe-

**FIGURA 4.** Diagrama de flujo propuesto para el diagnóstico de la EF en los pacientes con una HVI idiopática



Enfoque diagnóstico sugerido de señales de alarma en pacientes con una HVI idiopática. El *screening* sistemático de pacientes con HVI constituye un enfoque alternativo.  
 \*Los valores de T1 nativo bajos refuerzan o generan la sospecha de EF. Los valores de T1 nativos normales no descartan la EF y se observan excepcionalmente en pacientes no tratados con una HVI leve (en su mayor parte mujeres) o en la enfermedad avanzada debido a la "pseudonormalización". Con los valores de T1 nativos normales, el análisis genético continúa estando indicado si hay otros signos que sugieren una EF. \*\*Mediante la determinación de los niveles de liso-Gb3 y biopsia endomiocárdica. Abreviaturas como en las figuras 2 y 3.

**FIGURA 5.** Un caso representativo de la variante cardiaca p.N215S con HVI apical

Una mujer de 54 años nos fue remitida por dolor torácico sin ninguna señal de alarma sistémica que sugiriera una EF. **(A)** La electrocardiografía mostró la presencia de ondas T negativas gigantes. **(B)** La ecocardiografía bidimensional mostró una miocardiopatía hipertrófica (MCH) apical con reducción de la velocidad sistólica y **(C)** y diastólica en el Doppler tisular. **(D y E)** La cardiorrsonancia magnética confirmó la MCH apical confirmada con **(F)** valores de T1 miocárdico bajos ( $857 \pm 20$  ms; valor de referencia normal  $984 \pm 18$  ms) que sugerían una EF. El análisis genético detectó la mutación N215S que causa la variante cardiaca de la EF.

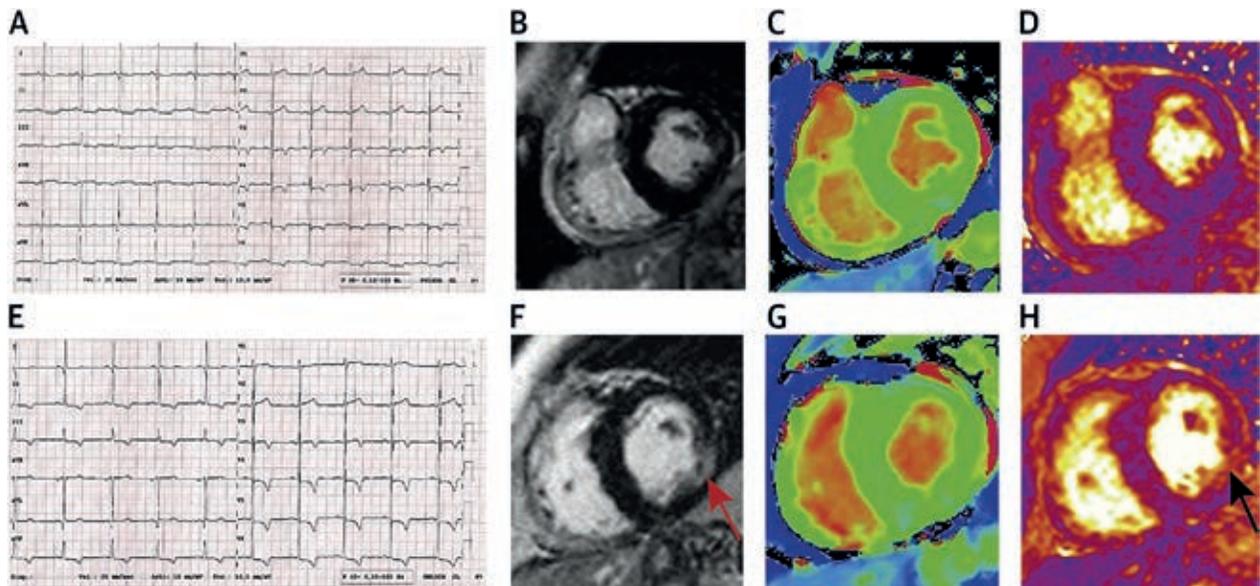
cha respecto a la EF clásica (**figuras 1, 3 y 4**). En los pacientes con la variante cardiaca de la EF, el diagnóstico diferencial respecto a otras MCH resulta más difícil en ausencia de manifestaciones sistémicas, teniendo en cuenta que en la EF se han descrito todos los patrones de la HVI (**figura 5**). Las señales de alarma cardiológicas pueden descartar la EF, con una sensibilidad y especificidad variables (29), en el diagnóstico de los pacientes con una HVI o MCH idiopáticas (**figuras 1, 3 y 4**). Hay alteraciones electrocardiográficas sutiles, como un intervalo PQ corto y anomalías de la repolarización, que preceden a la HVI y que pueden observarse desde la infancia (20,30). La miocardiopatía progresiva se asocia a un voltaje elevado, un patrón de *strain* ventricular izquierdo y una inversión de la onda T en las derivaciones precordiales. Puede aparecer una depresión del segmento ST-T y una inversión de la onda T en las derivaciones inferolaterales, que reflejan una fibrosis posterolateral (**figuras 5 y 6**). La ecocardiografía es importante para el diagnóstico inicial y el seguimiento de la miocardiopatía asociada a la EF. Los signos característicos son la HVI concéntrica, la hipertrofia desproporcionada de los músculos papilares, la pérdida del

gradiente de *strain* (deformación) circunferencial de base a vértice y la hipertrofia ventricular derecha con función sistólica normal, pero ninguno de ellos es patognomónico (4). En los portadores de variantes patogénicas, el *strain* longitudinal global y el *speckle tracking* (rastreo de marcas) permiten una detección temprana de la afectación cardiaca con independencia de la HVI (4).

La CRM ha pasado a desempeñar un papel central en el diagnóstico diferencial inicial y la determinación del estadio de la EF cardiaca (**figura 4**). Los signos característicos son el realce tardío de gadolinio (RTG), inicialmente en la pared inferolateral basal, y un T1 nativo bajo, que refleja probablemente el almacenamiento miocárdico de glucoesfingolípidos y aparece antes de que se produzca una HVI importante. La EF consiste predominantemente en una enfermedad de almacenamiento intracelular, a diferencia de lo que ocurre en la amiloidosis cardiaca; por tanto es habitual que el volumen extracelular sea normal, excepto en las zonas con un RTG positivo (15,30-32).

La aplicación de la CRM multiparamétrica ha aportado nuevas perspectivas de gran valor para la biología miocárdica de la EF en diferentes estadios, así como sobre las res-

**FIGURA 6.** Un caso representativo de una mujer de 59 años con una EF clásica (c.124-125delAT) que mostró una progresión progresiva del daño y la inflamación del miocardio



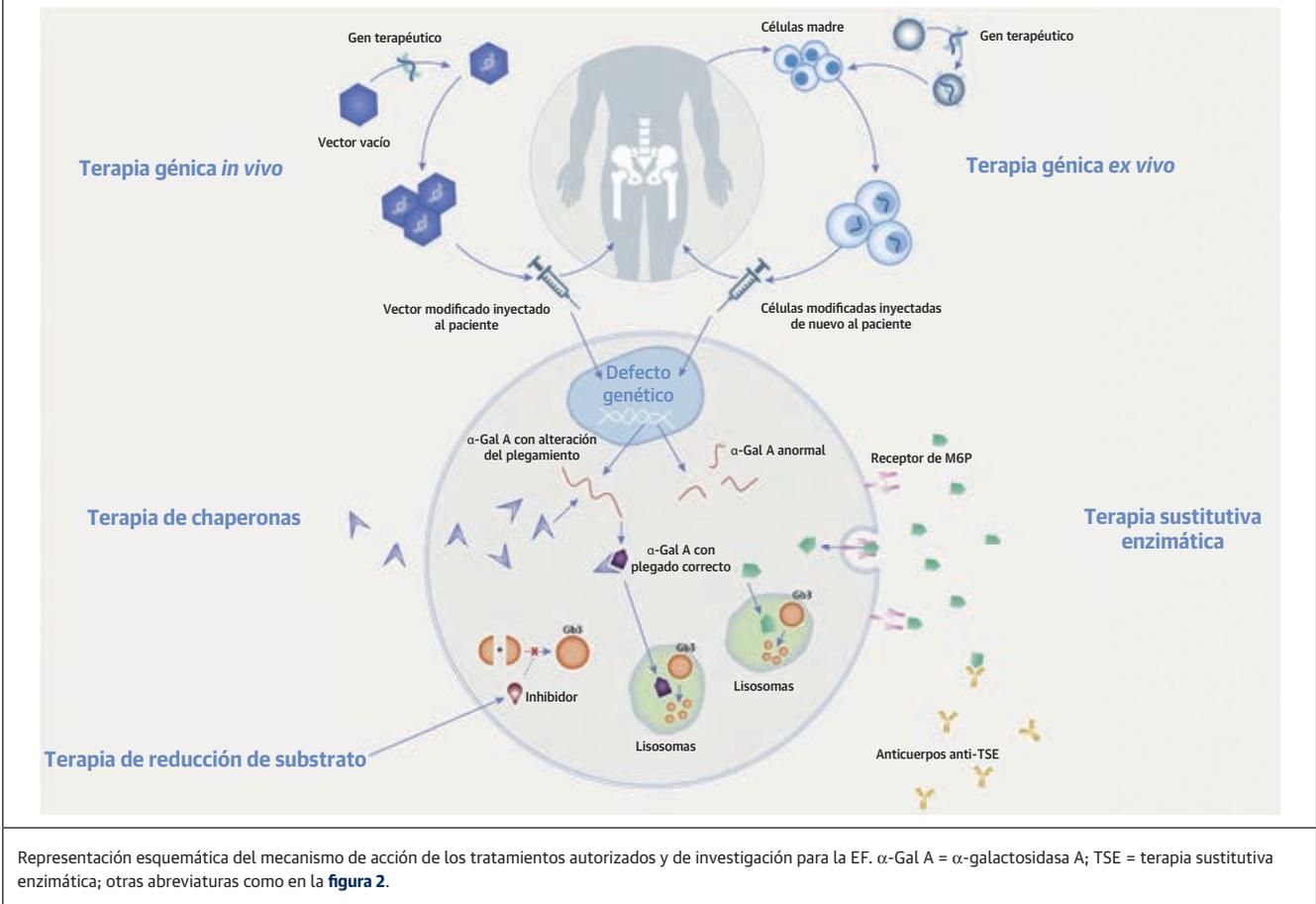
(Arriba) Inicial. (Abajo) Cambios en un seguimiento de 2 años. (A y E) Progresión electrocardiográfica (inversión de la onda T más extensa y más profunda). (B y F) Realce tardío de gadolinio (RTG) inferolateral basal de nueva aparición con progresión de la fibrosis (flecha roja). (C y G) T1 bajo ( $875 \pm 22$  ms; valor de referencia normal  $984 \pm 18$  ms). (D y H) Mapeo de T2 con un aumento de la señal T2 (edema) de nueva aparición en el área de RTG (flecha negra). Abreviaturas como en las figuras 2 y 3.

puestas de los pacientes a tratamientos específicos. En un estudio prospectivo observacional en el que se incluyó a 182 pacientes con EF, Nordin *et al.* (21) propusieron un modelo de 3 fases de la progresión de la EF cardiaca: 1) acumulación, que se inicia en la infancia y se caracteriza por una reducción progresiva de T1 sin HVI ni RTG; 2) inflamación y/o hipertrofia, con un T1 bajo, una HVI inicial (sobre todo en los varones) y signos de inflamación en el mapeo T2 en el segmento inferolateral basal, asociados a un RTG (que a veces precede a la HVI, en especial en las mujeres y en los pacientes de Taiwán que presentan la variante IVS4); y 3) fibrosis y/o deterioro, con valores de T1 crecientes (pseudonormalización) y RTG con adelgazamiento de la pared en el segmento inferolateral basal (21). El aumento de la hipertrofia miocárdica frente al componente de almacenamiento, el aumento de la fibrosis intersticial y de reemplazo, y la inflamación miocárdica son posibles mecanismos conducentes a la pseudonormalización progresiva de T1 en las fases avanzadas. Otros grupos de investigadores han descrito un T1 nativo bajo detectable en hasta un 59% de los pacientes con HVI negativa y que se asoció a un empeoramiento clínico en un seguimiento de 12 meses, mientras que hubo una reducción del flujo sanguíneo miocárdico que pareció preceder a la disminución del T1 en la fase inicial (30,31).

Por lo que respecta al mapeo T2, Augusto *et al.* (32) pusieron de manifiesto que cuando había un RTG se observa-  
ban asociaciones significativas entre el aumento de los

valores de T2 en los segmentos con RTG, un aumento de la troponina y el propéptido natriurético tipo B aminoterminal, alteraciones electrocardiográficas y un deterioro del *strain* longitudinal global. En estos pacientes, tanto la elevación del T2 relacionada con el RTG como la global fueron superiores a las observadas en otros trastornos miocárdicos (por ejemplo, MCH sarcomérica). La elevación persistente de T2 y de la troponina a lo largo de 1 año sugirió un edema y lesión crónicas del miocardio, con un deterioro clínico asociado a ello (32). Si son validadas por métodos histológicos o de otro tipo, estas observaciones podrían demostrar un papel fundamental de la inflamación en la patogenia de la EF, con posibles consecuencias para el tratamiento.

De manera asociada a la evaluación clínica y de diagnóstico por la imagen, biomarcadores como la troponina y el propéptido natriurético tipo B aminoterminal son importantes para la determinación del estadio de la afectación cardiaca (ilustración central). Los resultados preliminares sugieren también la existencia de una correlación entre los biomarcadores del remodelado cardiaco y la inflamación y la progresión de la enfermedad (26). Las concentraciones de liso-Gb3 aumentan desde la infancia y su determinación puede ser útil para evaluar la patogenia de las variantes del gen *GLA* de trascendencia incierta (33), mientras que continúa existiendo una controversia respecto al papel que pueda desempeñar la liso-Gb3 en el seguimiento de la enfermedad. Puede contemplarse el uso de la biopsia endomiocárdica con mi-

**FIGURA 7. Fármacos actualmente autorizados y en fase de investigación para la EF**

croscopía electrónica para el diagnóstico de la EF en los pacientes con variantes de trascendencia desconocida y concentraciones de liso-Gb3 bajas (**figura 4**).

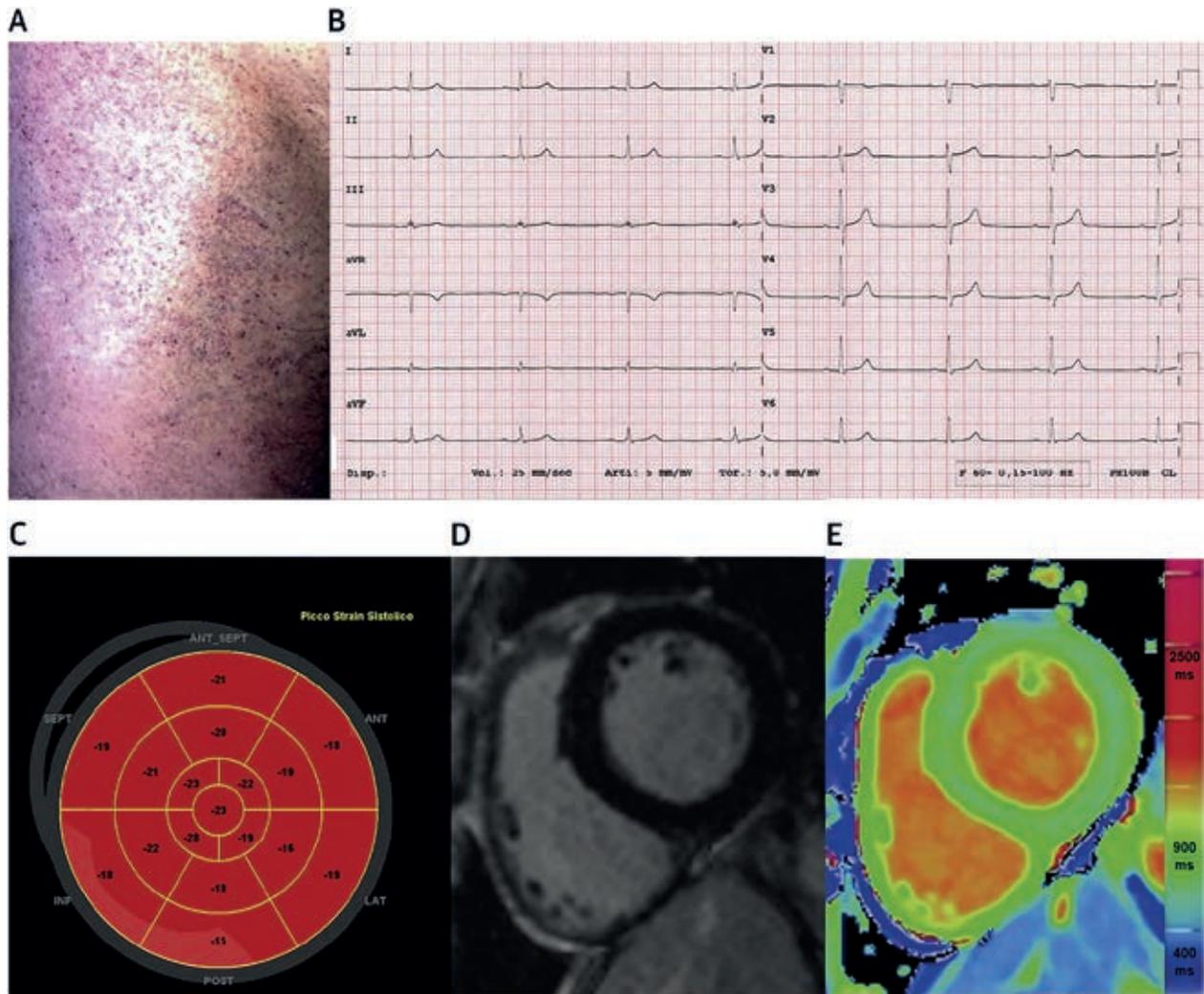
### MANEJO CLÍNICO DE LA EF CARDIACA

El objetivo principal del tratamiento de la EF es prevenir la progresión de la enfermedad y el daño irreversible en los órganos. Un manejo óptimo de los pacientes con EF requiere un abordaje multidisciplinario en el que se cuente con médicos de diferentes especialidades, enfermeras especializadas y un apoyo psicológico (3). El tratamiento farmacológico de la EF incluye el empleo de terapias específicas para la enfermedad, así como el de terapias destinadas al control de los síntomas cardiovasculares y la prevención de los eventos cardiovasculares mayores.

**TERAPIAS ESPECÍFICAS PARA LA EF.** Los tratamientos específicos para la EF que han sido autorizados son la TSE y la chaperona farmacológica migalastat, y hay también nuevos enfoques terapéuticos en fase de desarrollo (7) (**tabla 1** y **figura 7**).

**TERAPIA SUSTITUTIVA ENZIMÁTICA.** La TSE se administra cada dos semanas por vía intravenosa y está indicada en los pacientes sintomáticos con un diagnóstico establecido de EF. La TSE ha modificado profundamente la evolución natural de la EF y ha mejorado la calidad de vida de los pacientes a través de un tratamiento eficaz del dolor neuropático, las manifestaciones gastrointestinales, así como la intolerancia al calor y al ejercicio (1-3,6). Los estudios de seguimiento a largo plazo y los datos de registros ponen de manifiesto que la TSE retrasa la progresión de la cardiopatía y reduce la tasa de eventos cardiovasculares (1-3,6). La evidencia existente sugiere que la HVI puede prevenirse con un tratamiento temprano (**figura 8**), y se ha descrito una regresión de la HVI leve en pacientes con los fenotipos clásico y cardíaco, si bien la evidencia existente respecto a las variantes de la EF cardíaca de inicio tardío es limitada. En la EF cardíaca avanzada, la respuesta a la TSE es escasa (**ilustración central**) (1-3,6), y no hay datos que sugieran efecto alguno sobre la fibrosis miocárdica y la progresión de la HVI.

**FIGURA 8.** Efecto a largo plazo de la TSE inicial



Un varón de 42 años con una EF clásica (c.946delG) después de 19 años de TSE. (A) Angiokeratomas en la región del tronco en la zona de baño. (B) Electrocardiograma normal con bradicardia sinusal. (C) Ecocardiografía que muestra una reducción leve del *strain* longitudinal en el segmento basal posteroinferior. (D y E) CRM sin signos de HVI ni de RTG (D) pero con valores de T1 miocárdico bajos (820 ms; valor de referencia normal  $959 \pm 20$  ms) (E). Abreviaturas como en las figuras 2, 3, 5 y 7.

Hay varios factores que influyen en la respuesta cardíaca a la TSE, entre ellos el fenotipo, el sexo, el momento de administración y la posología de la TSE y la aparición de anticuerpos antifármaco (AAF) dirigidos contra la  $\alpha$ -Gal A exógena (1-3,34).

**Tratamiento con chaperonas.** Las chaperonas son moléculas de iminoazúcares, de administración oral, que se unen al dominio catalítico de la  $\alpha$ -Gal A y fomentan su plegamiento adecuado y su transporte al lisosoma. Estas mismas moléculas, a dosis superiores, pueden actuar como inhibidores de la  $\alpha$ -Gal A. La molécula chaperona migalastat ha sido autorizada para la administración cada dos días en pacientes adultos portadores de las va-

riantes susceptibles del gen *GLA*, definidas por la presencia de una actividad residual de  $\alpha$ -Gal A de al menos un 3% del nivel normal y por un aumento de la actividad de al menos un 20% en presencia de 20  $\mu$ M de migalastat en los linfocitos de pacientes cultivados.

Los ensayos clínicos y los estudios de prolongación en diseño abierto han mostrado que el tratamiento con migalastat se asoció a una reducción significativa del índice de masa ventricular izquierda (35). Sin embargo, los datos recientes obtenidos en la práctica clínica real han puesto de manifiesto una discrepancia significativa entre la susceptibilidad al tratamiento predicha *in vitro* y el aumento efectivo de la actividad de la  $\alpha$ -Gal A *in vivo* y la consiguiente respuesta clínica en algunas variantes gené-

**TABLA 1. Tratamientos actualmente aprobados y en fase de desarrollo para la enfermedad de Fabry**

Nombre del fármaco	Mecanismo de acción	Vía de administración	Dosis	Observaciones
<b>Autorizado</b>				
Agalsidasa alfa	Terapia sustitutiva enzimática	Intravenosa	0,2 mg/kg/cada dos semanas	La agalsidasa alfa es la proteína $\alpha$ -galactosidasa A humana producida en una línea celular humana mediante tecnología de ingeniería genética.* La agalsidasa beta es una forma recombinante de $\alpha$ -galactosidasa A humana y se produce mediante tecnología de ADN recombinante con el empleo de un cultivo de células de ovario de hámster chino. La secuencia de aminoácidos de la forma recombinante, así como la secuencia de nucleótidos que forma su código genético, son idénticos a los de la forma natural de la $\alpha$ -galactosidasa A.† En los pacientes con una enfermedad de Fabry de inicio tardío, debe considerarse la posible conveniencia de una TSE si hay signos analíticos, histológicos o de diagnóstico por la imagen de lesión cardíaca, renal o del sistema nervioso central, incluso en ausencia de los síntomas típicos de la enfermedad de Fabry.‡ Si no hay signos patológicos tisulares relacionados con la enfermedad de Fabry demostrables ni síntomas clínicos, la TSE puede no ser apropiada, en especial en pacientes heterocigotas; sin embargo, estas pacientes deben ser objeto de una vigilancia regular por parte de un equipo de asistencia multidisciplinario. La TSE no se recomienda en los pacientes con variantes de la $\alpha$ -galactosidasa benignas bien caracterizadas.‡
Agalsidasa beta	Terapia sustitutiva enzimática	Intravenosa	1,0 mg/kg/cada dos semanas	
Migalastat	Chaperona farmacológica	Oral	123 mg/cada dos días	Indicada tan solo para pacientes adultos con variantes de la $\alpha$ -galactosidasa susceptibles de tratamiento con migalastat (es decir, una variante de GLA cuya traducción dé lugar a proteínas $\alpha$ -Gal A que pueden ser estabilizadas por el migalastat, con lo que se restablece su gráfico hacia los lisosomas y su actividad intralisosómica). Sin tomar alimentos 2 h antes y después de la toma.§ No se recomienda en los pacientes con variantes de la $\alpha$ -galactosidasa benignas bien caracterizadas.‡
<b>En fase de desarrollo (ensayos clínicos de fase III)  *</b>				
Pegunigalsidasa-alfa	Terapia sustitutiva enzimática	Intravenosa	1 mg/kg/cada dos semanas	Producida en células de tabaco y modificada químicamente con polietilenglicol. Tres ensayos clínicos de fase III en curso.
Moss-aGal	Terapia sustitutiva enzimática	Intravenosa	Se está evaluando con 0,2 mg/kg para determinar la farmacocinética y la seguridad	Producida en musgo. Ensayo de fase I finalizado. Planificación de estudios de fase II y III en curso.
Venglustat	TRS	Oral	15 mg/una vez al día	Ensayo de fase II a largo plazo en curso. Planificación de ensayos de fase III en curso.
Lucerastat	TRS	Oral	1,0 g/dos veces al día (ajuste de la dosis según la función renal)	Ensayo de fase III en curso en pacientes con enfermedad de Fabry que presentan dolor neuropático.
*Shire Pharmaceuticals Limited. Agalsidasa alfa. Ficha técnica (resumen de características del producto). † Sanofi Genzyme. Agalsidasa beta. Ficha técnica (resumen de características del producto). ‡ Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, <i>et al.</i> Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. <i>Mol Genet Metab</i> 2018;123:416–27. § Amicus Therapeutics UK Limited. Clorhidrato de migalastat. Ficha técnica (resumen de características del producto).    Información sobre los tratamientos en fase de desarrollo tomada de ClinicalTrials.gov. TSE = terapia sustitutiva enzimática; TRS = terapia de reducción del sustrato.				

ticas (36). Es posible que esto esté relacionado con las limitaciones intrínsecas que tiene la prueba de susceptibilidad *in vitro* y los posibles efectos inhibidores del migalastat dependientes de la posología empleada. Estos datos sugieren que debe realizarse una supervisión cuidadosa de la respuesta bioquímica y clínica al tratamiento con chaperonas para confirmar su eficacia clínica.

**TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES CARDIACAS Y SUPERVISIÓN TERAPÉUTICA.** Además de las terapias específicas para la EF, son necesarios tratamientos convencionales para abordar las manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad. En un reciente documento de consenso se ha presentado una actualización de las recomendaciones de expertos (3). La supervisión clínica

es esencial para evaluar la progresión de la enfermedad y requiere un abordaje multidisciplinario. La progresión de la enfermedad puede ser diversa en distintos órganos, en especial en los pacientes tratados con una TSE, como consecuencia de la existencia de vías secundarias específicas de lesión y de la respuesta diversa al tratamiento en distintos tejidos. En consecuencia, recientemente se ha validado un sistema de puntuación clínica multiparamétrico (37). El papel que debe desempeñar la liso-Gb3 en el seguimiento de la evolución de la enfermedad y de la eficacia del tratamiento continúa siendo objeto de controversia, si bien se están investigando nuevos biomarcadores, como los microRNA y las isoformas de la liso-Gb3. El uso de nuevas técnicas de CRM para el seguimiento de la EF parece prometedor. Un estudio reciente ha puesto de ma-

nifiesto que, en pacientes que no han recibido anteriormente tratamiento con TSE, 1 año de TSE atenuó la reducción de T1, con pequeñas disminuciones del grosor máximo de la pared y una estabilización del índice de masa ventricular izquierda. Sin embargo, en los pacientes con una enfermedad avanzada y una TSE establecida, la CRM mostró un aumento de T2 a 1 año en el área de RTG y un empeoramiento del *strain* longitudinal global (22).

#### NUEVOS TRATAMIENTOS EN FASE DE DESARROLLO.

Entre las estrategias terapéuticas que están actualmente en fase de desarrollo se encuentran las TSE de segunda generación, las terapias de reducción del sustrato y las terapias génicas y de mRNA (8) (tabla 1 y figura 7). Se han desarrollado métodos de TSE derivados de plantas para reducir la formación de AAF y mejorar la biodistribución de la enzima. La pegunigalsidasa- $\alpha$  es una nueva forma pegilada de la  $\alpha$ -Gal A producida en un sistema ProCellEx (Protalix Biotherapeutics, Carmiel, Israel) con una semivida en la circulación más prolongada y un aumento de la captación cardiaca y renal, en comparación con las que muestran las TSE actuales (38).

La terapia de reducción del sustrato se basa en la administración oral de iminoazúcares que inhiben directamente la síntesis de glucoesfingolípidos, con lo que reducen la carga celular de Gb3. Estos fármacos, que han sido validados anteriormente en la enfermedad de Gaucher, pueden administrarse con independencia de cuál sea el genotipo de la EF. En la actualidad hay dos terapias de reducción del sustrato, el venglustat y el lucerastat, que se están estudiando en ensayos clínicos de fase II y de fase III, respectivamente (39,40).

En un reciente ensayo clínico de fase II en el que se adoptó un enfoque de estudio *ex vivo*, las células madre hematopoyéticas de un paciente con EF, con transfección de lentivirus (AVR-RD-01, AvroBio) y readministradas luego, proporcionaron una elevación persistente de la actividad de  $\alpha$ -Gal A (7). Los enfoques de estudio preclínico *in vivo* con el empleo de una transferencia génica a través de adenovirus dirigidos al hígado, en un modelo de ratón *knockout* para  $\alpha$ -Gal A, pusieron de manifiesto un aumento drástico de la actividad de  $\alpha$ -Gal A y una reducción marcada de la liso-Gb3 (41). Sin embargo, continúa sin estar claro si la liberación de enzima por parte de las células con transfección dará lugar a una captación suficiente en los tejidos afectados. En las mujeres heterocigotas, la corrección cruzada no parece suficiente para evitar la acumulación de Gb3 y la aparición de la enfermedad. Tampoco está claro si los varones con una EF clásica y una actividad de  $\alpha$ -Gal A nula podrían formar AAF dirigidos contra la enzima expresada, aunque la exposición continuada y la síntesis endógena y la glucosilación podrían conducir a una tolerancia en la mayor parte de los pacientes tratados. En la actualidad se están probando nuevos vectores cardioprotéicos di-

rigidos específicamente al tejido miocárdico, con un aumento de la capacidad de administración y una reducción de la inmunogenicidad (en comparación con los vectores convencionales de adenovirus), en primates no humanos. Por último, se continúan desarrollando sistemas de administración génica. La encapsulación del mRNA de  $\alpha$ -Gal humano dentro de nanopartículas lipídicas aumentó las concentraciones de  $\alpha$ -Gal en el hígado, el corazón y los riñones, en ratones y en primates no humanos (42).

#### RETOS ACTUALES Y VÍAS PARA LA INVESTIGACIÓN FUTURA

Aunque la TSE ha modificado de manera importante la evolución natural de la EF, la afectación cardiaca continúa siendo un factor determinante clave del pronóstico. La TSE temprana aporta un beneficio por lo que respecta a las manifestaciones cardiacas, pero en los casos más avanzados los beneficios clínicos son limitados. Se han propuesto varios mecanismos que podrían reducir la eficacia de la TSE en el tejido miocárdico. Los estudios histológicos han puesto de manifiesto que la eliminación de los depósitos de Gb3, aun siendo significativa en las células endoteliales, parece ser limitada en los miocardiocitos (43). La eliminación de los depósitos en las células endoteliales se ve facilitada por su recambio metabólico más alto que el que se da en células con una diferenciación terminal, como los miocitos y los podocitos renales. Además, las concentraciones miocárdicas de la enzima exógena pueden ser significativamente inferiores a las que se alcanzan en las células endoteliales. Se ha debatido también la importancia de la posología de la TSE, puesto que hay evidencias que sugieren que las dosis superiores proporcionan un efecto de eliminación más eficaz en los podocitos en biopsias renales secuenciales en niños con EF (44). La formación de AAF puede reducir también la captación de la enzima en los tejidos destinatarios. Lenders *et al.* (36) mostraron que los AAF neutralizantes deterioran la eficacia de la TSE, en especial en los varones con una EF clásica, y sugirieron la necesidad de una determinación sistemática de los títulos de AAF y de la aplicación de ajustes de dosis para alcanzar una supersaturación que permita superar el efecto de la actividad neutralizante. Se están investigando también otras estrategias para reducir al mínimo las consecuencias nocivas de los AAF, incluido el tratamiento inmunosupresor y la inducción de tolerancia (7,36).

Se ha planteado también la hipótesis de una inestabilidad de la enzima exógena a nivel de los tejidos, lo cual resalta los posibles beneficios de una administración conjunta de TSE y chaperonas. En un estudio de fase II se observó un aumento de entre 1,2 y 5,1 veces en la actividad enzimática en los tejidos destinatarios tras la administración conjunta de TSE y migalastat en comparación con la TSE sola (45). Con la aparición de nuevos trata-

mientos, diferentes combinaciones terapéuticas podrían brindar nuevas oportunidades de abordar fases diferentes de la vía de almacenamiento de lípidos lisosómicos, si bien el aumento del coste del tratamiento por paciente al utilizar 2 tratamientos específicos para la enfermedad podría comportar una posible limitación para su aplicabilidad clínica.

Teniendo en cuenta la accesibilidad limitada al tejido miocárdico de pacientes vivos, el uso de miocardiocitos derivados de células madre pluripotenciales aisladas brinda la oportunidad de evaluar los cambios iniciales que se producen en los miocardiocitos de la EF a nivel de todo el genoma y todo el proteoma. Serán necesarios también otros estudios para esclarecer si las vías patogénicas pueden pasar a ser independientes del almacenamiento, lo cual comportaría estrategias terapéuticas alternativas. En estudios recientes se ha observado que el pentosansulfato, una mezcla de polianiones sulfatados semisintéticos, mostró una actividad antiinflamatoria en pacientes con mucopolisacaridosis de tipo 2 y redujo la secreción de citocinas proinflamatorias en células mononucleares de sangre periférica en cultivo de pacientes con EF o enfermedad de Gaucher (46).

Es posible que un conocimiento más profundo de los mecanismos que dan lugar al daño cardiaco en la EF pueda aportar también una mayor perspectiva respecto a otras miocardiopatías y otros trastornos no cardiacos. El conocimiento del papel central que desempeña un transporte lisosómico y/o endosómico defectuoso ha puesto de manifiesto recientemente una relación entre la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Parkinson (18). Además, la proteína lisosómica NPC1, cuyas deficiencias dan lugar a la enfermedad de Niemann Pick, está involucrada también en el ciclo de replicación en la infección producida por el virus del Ébola.

## CONCLUSIONES

Los avances recientes que se han producido en el conocimiento de la fisiopatología de la EF cardiaca han mejorado de forma significativa los métodos diagnósticos y terapéuticos en especial por lo que respecta a la identificación de los mecanismos de lesión desencadenados por el almacenamiento y a la detección temprana de la afectación cardiaca. Es posible que un conocimiento más profundo de las vías patogénicas secundarias, y en especial de la inflamación miocárdica, pueda influir en las estrategias terapéuticas futuras.

Aunque los nuevos tratamientos específicos para la enfermedad parecen prometedores, el retraso en el diagnóstico y el inicio rápido de los tratamientos actuales continúan siendo motivos de preocupación cruciales en muchos pacientes con EF, en especial los que presentan la variante cardiaca de inicio tardío, en los que los efectos

del tratamiento específico para la enfermedad pueden ser más limitados. Así pues, la colaboración entre especialistas en la EF y cardiólogos continúa siendo esencial para identificar a los pacientes antes del inicio de la afectación cardiaca, con objeto de obtener el máximo beneficio posible de los métodos terapéuticos actuales y futuros.

**AGRADECIMIENTOS** Los autores dan las gracias a Ugo Battaglia, PhD y Alex Goonesinghe, PhD de HealthCare21, Lucid, una agencia del Lucid Group, Macclesfield, Cheshire, Reino Unido, por el apoyo de redacción médica, que fue financiado por Sanofi Genzyme.

## APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Pieroni ha recibido honorarios por su pertenencia a consejos asesores de Amicus Therapeutics y Sanofi Genzyme; y ha recibido honorarios por conferencias de Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme y Shire. El Dr. Moon ha recibido honorarios por su pertenencia a consejos asesores, así como honorarios por conferencias de Sanofi Genzyme y Shire; y ha recibido una subvención de investigación iniciada por el investigador de Sanofi Genzyme. La Dra. Arbustini ha recibido ayuda para viajes de Sanofi Genzyme, Shire y Amicus Therapeutics. El Dr. Barriales-Villa ha recibido una subvención de formación no condicionada de Sanofi Genzyme; y ha recibido pagos por su pertenencia a consejos asesores/pagos por conferencias de Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme y Pfizer. La Dra. Camporeale ha recibido honorarios por presentaciones y reuniones de consejos de Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme y Shire; y ha recibido una subvención de investigación de Amicus Therapeutics. El Dr. Vujkovic ha recibido honorarios por conferencias y apoyo para viajes de Sanofi Genzyme y Takeda. El Dr. Elliott ha recibido una subvención de formación no condicionada de Pfizer; y ha recibido pagos por su pertenencia a consejos asesores y/o por conferencias de Myokardia, Cytokinetics, Sanofi Genzyme, Shire, Alnylam y Pfizer. El Dr. Hagege ha recibido apoyo de Amicus, Gilead, Myokardia, Novartis y Sanofi Genzyme. La Dra. Kuusisto ha recibido pagos por su pertenencia a consejos asesores de Sanofi Genzyme; y ha recibido honorarios por conferencias y apoyo para viajes de Sanofi Genzyme, Shire y Amicus. El Dr. Linhart ha sido consultor de Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme y Takeda; y ha recibido honorarios por conferencias y apoyo para viajes de Sanofi Genzyme y Takeda. El Dr. Nordbeck ha recibido honorarios por conferencias y por su participación en consejos asesores de Amicus Therapeutics, Genzyme/Sanofi, Greenovation, Idorsia y Shire/Takeda. El Dr. Olivotto ha recibido subvenciones de Myokardia, Sanofi Genzyme, Shire, Bayer, Amicus y Menarini International; y ha recibido pagos por su pertenencia a consejos y/o pagos por conferencias de Myokardia, Cytokinetics, Sanofi Genzyme y Shire. El Dr. Pietila-Effati ha recibido honorarios por su participación en consejos asesores y honorarios por conferencias de Sanofi Genzyme; y ha sido consultor de Shire. El Dr. Namdar ha recibido apoyo para investigación, honorarios por su participación en consejos asesores y honorarios por conferencias y ayuda para viajes de Sanofi Genzyme; y ha recibido apoyo para investigación de Shire HGT.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Maurizio Pieroni, Cardiovascular Department, San Donato Hospital, Via Pietro Nenni 22, 52100 Arezzo, Italia. Correo electrónico: mauriziopieroni@yahoo.com. Twitter: @mauripieroni72.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123:416-27.
- Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase  $\beta$ : data from the Fabry Registry. *J Med Genet* 2016;53:495-502.
- Linhart A, Germain DP, Olivetto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1076-96.
- Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1230-42.
- Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J Med Genet* 2018;55:261-8.
- Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: a systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19: e100454.
- van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2020;43:908-21.
- Burlina AB, Polo G, Salviati L, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:209-19.
- Fabry Database. The Fabry mutants list. 2020. Available at: <http://fabry-database.org/mutants>. Accessed September 19, 2020.
- Germain DP, Brand E, Burlina A, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: a multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6:492-503.
- Azevedo O, Gal A, Faria R, et al. Founder effect of Fabry disease due to p.F113L mutation: clinical profile of a late-onset phenotype. *Mol Genet Metab* 2020;129:150-60.
- Hsu TR, Hung SC, Chang FP, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2554-63.
- Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;89:44-54.
- Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol* 2019;39:12-24.
- Knott KD, Augusto JB, Nordin S, et al. Quantitative myocardial perfusion in Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e008872.
- Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:27.
- Ivanova M. Altered sphingolipids metabolism damaged mitochondrial functions: lessons learned from Gaucher and Fabry diseases. *J Clin Med* 2020;9:1116.
- Chimenti C, Hamdani N, Bontje NM, et al. Myofibrillar degradation and dysfunction of human cardiomyocytes in Fabry disease. *Am J Pathol* 2008;172:1482-90.
- Birket MJ, Raibaud S, Lettieri M, et al. A human stem cell model of Fabry disease implicates LIMP-2 accumulation in cardiomyocyte pathology. *Stem Cell Rep* 2019;13:380-93.
- Namdar M. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. *Front Cardiovasc Med* 2016;3:7.
- Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:1673-83.
- Nordin S, Kozor R, Vijapurapu R, et al. Myocardial storage, inflammation, and cardiac phenotype in Fabry disease after one year of enzyme replacement therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009430.
- Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Mol Genet Metab* 2017;122:19-27.
- Mauhin W, Lidove O, Masat E, et al. Innate and adaptive immune response in Fabry disease. *JIMD Rep* 2015;22:1-10.
- Sanchez-Niño MD, Carpio D, Sanz AB, et al. Lyso-Gb3 activates Notch1 in human podocytes. *Hum Mol Genet* 2015;24:5720-32.
- Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, et al. Elevated inflammatory plasma biomarkers in patients with Fabry disease: a critical link to heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009098.
- Frustaci A, Verardo R, Grande C, et al. Immune-mediated myocarditis in Fabry disease cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009052.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448-58.
- Limongelli G, Monda E, Tramonte S, et al. Prevalence and clinical significance of red flags in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2020;299:186-91.
- Augusto JB, Johner N, Shah D, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease prehypertrophy and pre-detectable storage. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020 June 8 [E-pub ahead of print].
- Camporeale A, Pironi M, Pieruzzi F, et al. Predictors of clinical evolution in prehypertrophic Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e008424.
- Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, et al. Myocardial edema, myocyte injury, and disease severity in Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e010171.
- Spada M, Kasper D, Pagliardini V, Biamino E, Giachero S, Porta F. Metabolic progression to clinical phenotype in classic Fabry disease. *Ital J Pediatr* 2017;43:1.
- Lenders M, Neuffer LP, Rudnicki M, et al. Dose-dependent effect of enzyme replacement therapy on neutralizing antidrug antibody titers and clinical outcome in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2879-89.
- Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545-55.
- Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, et al. Treatment of Fabry's disease with migalastat: outcome from a prospective observational multicenter study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:326-37.
- Mignani R, Pironi M, Pisani A, et al. New insights from the application of the Fabry STabilization indEX in a large population of Fabry cases. *Clin Kidney J* 2018;12:65-70.
- Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, et al. Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: a 1-year Phase 1/2 clinical trial. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:534-44.
- Peterschmitt MJ, Crawford NPS, Gaemers SJM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of oral venglustat in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020 Aug 26 [E-pub ahead of print].
- Welford RWD, Mühlemann A, Garzotti M, et al. Glucosylceramide synthase inhibition with lucerastat lowers globotriaosylceramide and lysosome staining in cultured fibroblasts from Fabry patients with different mutation types. *Hum Mol Genet* 2018;27:3392-403.
- Yasuda M, Huston MW, Pagant S, et al. AAV2/6 gene therapy in a murine model of Fabry disease results in supraphysiological enzyme activity and effective substrate reduction. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2020;18:607-19.
- DeRosa F, Smith L, Shen Y, et al. Improved efficacy in a Fabry disease model using a systemic mRNA liver depot system as compared to enzyme replacement therapy. *Mol Ther* 2019;27:878-89.
- Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, Aretz T, Gordon RE, O'Callaghan MW. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. *Circulation* 2009;119:2561-7.
- Skrunes R, Tøndel C, Leh S, et al. Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1470-9.
- Warnock DG, Bichet DG, Holida M, et al. Oral migalastat HCl leads to greater systemic exposure and tissue levels of active  $\alpha$ -galactosidase A in Fabry patients when co-administered with infused agalsidase. *PLoS One* 2015;10:e0134341.
- Crivaro AN, Mucci JM, Bondar CM, et al. Efficacy of pentosan polysulfate in vitro models of lysosomal storage disorders: Fabry and Gaucher disease. *PLoS One* 2019;14:e0217780.

**PALABRAS CLAVE** enfermedad de Fabry, miocardiopatía hipertrófica, función lisosómica, mapeo T1

## COMENTARIO EDITORIAL

# Afectación cardíaca en la enfermedad de Fabry: avances diagnósticos y terapéuticos



Juan Lacalzada Almeida

Belén Marí López, MD, PhD<sup>a</sup>, María Manuela Izquierdo Gómez, MD, PhD<sup>b</sup>, Juan Lacalzada Almeida, MD, PhD<sup>c</sup>

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno de almacenamiento lisosomal ligado al cromosoma X, causado por variantes patogénicas en el gen GLA, que ocasionan una reducción de la actividad de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -GalA) (1) lo que conduce a una acumulación de globotriaosilceramida lisosomal (Gb3) y globotriaosilesfingosina relacionada (lyso-Gb3) en los tejidos afectados, incluido el corazón, riñones, vasculatura y sistema nervioso periférico (2). La incidencia informada, 1 cada 40.000 hombres y 1 entre 117.000 en población general, puede estar subestimada puesto que el cribado en recién nacidos sugiere una prevalencia mucho mayor, de hasta 1 de cada 8.800 recién nacidos (3). La prevalencia de mutaciones patogénicas de la  $\alpha$ -GalA varía ente un 0.5% (4) y un 1% (5). Se han identificado más de 1.000 variantes patogénicas del gen GLA (1) (2), clasificándose como patógenas, benignas o de significado incierto (6).

La afectación cardíaca es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente con EF (1,2). Además, es una causa poco reconocida de insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEVIp) y arritmias ventriculares en hombres y mujeres mayores de 30 y 40 años respectivamente (7). Además del acúmulo de Gb3, aunque incompletamente descrito, es probable que la inflamación y mecanismos neurohormonales, estén envueltos en la disfunción vascular y celular subsecuente, seguida de isquemia tisular, hipertrofia y fibrosis (8). El daño miocárdico comienza en edades tempranas de la vida progresando de forma subclínica o asintomática, ocasionando hipertrofia ventricular izquierda (HVI) pudiendo confundirse con una miocardiopatía hipertrófica (5) (9). Por este motivo y tras la introducción de la terapia de sustitución enzimática (TRE), el reconocimiento temprano de la EF y el diagnóstico diferencial con otras causas de HVI se han vuelto cruciales para limitar la progresión de la enfermedad,

siendo necesario sospechar esta entidad ante la presencia de una HVI inexplicable, especialmente en presencia de otras manifestaciones sistémicas. Pieroni y cols (10) revisan de forma detallada el diagnóstico y la estratificación de la afectación cardíaca en la EF, así como las implicaciones terapéuticas que ello tiene.

La HVI se observa en el 53% de los hombres y 33% de las mujeres, después de la tercera década de la vida. El 60% presenta síntomas que incluyen IC con FEVIp, dolor torácico o arritmias (1) (2). El reconocimiento de señales de alerta extracardiacas eleva el índice de sospecha de la EF clásica. Sin embargo, en pacientes con variante cardíaca, el diagnóstico diferencial con otras causas de HVI es más complicado, apoyándose en señales de alerta cardíaca basadas en el ECG, la ecocardiografía, la cardiioresonancia magnética (CRM) y los biomarcadores (10).

Con respecto a las alteraciones electrocardiográficas, el PQ corto o cambios de la repolarización ventricular pueden preceder a la HVI y observarse desde la niñez (11) (12), a medida que progresa la miocardiopatía comienzan a observarse voltajes altos, inversión de la onda T en precordiales e incluso depresión del segmento ST e inversión de la onda T inferolateral, que puede reflejar fibrosis posterolateral. En la ecocardiografía, además de HVI concéntrica, puede destacar la hipertrofia desproporcionada de los músculos papilares. Algunos estudios han demostrado una disminución del strain global longitudinal, sobre todo en la zona inferolateral basal del ventrículo izquierdo. Además, el strain circunferencial también puede verse disminuido con una pérdida del gradiente normal de base a ápex. Puede observarse hipertrofia del ventrículo derecho con fracción de eyección conservada, pero ninguno de estos hallazgos es patognomónico (9). La CRM juega un papel muy importante en el diagnóstico diferencial precoz y la estadificación de la enfermedad. Los hallazgos habituales son el realce tardío

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife; <sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife; <sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España.



- hypertrophy in Fabry disease: A practical approach to diagnosis. *Eur Heart J*. 2013;34(11):802-8.
9. Perry R, Shah R, Saiedi M, Patil S, Ganesan A, Linhart A, et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7):1230-42.
  10. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-36.
  11. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3(March):1-6.
  12. Augusto JB, Johner N, Shah D, Nordin S, Knott KD, Rosmini S, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectable storage. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2020;1-10.
  13. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial edema, myocyte injury, and disease severity in Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;(March):1-11.
  14. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8P2):1673-83.
  15. Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, Lusardi P, Pica S, Spada M, et al. Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(4):e008424.
  16. Yogasundaram H, Nikhanj A, Putko BN, Boutin M, Jain-Ghai S, Khan A, et al. Elevated inflammatory plasma biomarkers in patients with fabry disease: A critical link to heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):1-18.
  17. Spada M, Kasper D, Pagliardini V, Biamino E, Giachero S, Porta F. Metabolic progression to clinical phenotype in classic Fabry disease. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):1-3.
  18. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1).
  19. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2004;75(1):65-74.
  20. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy. Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119(4):524-9.
  21. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016;375(6):545-55.
  22. Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis [Internet]*. 2019;112(4):278-87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.01.002>