

JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

JULIO 2022
NÚMERO 25

EDICIÓN EN ESPAÑOL / SPANISH EDITION

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 1 **Tendencias en el implante percutáneo de válvula aórtica en pacientes de edad avanzada en Estados Unidos**
Makoto Mori, Aakriti Gupta, Yun Wang, Torsten Vahl, Tamim Nazif, Ajay J. Kirtane, Isaac George, Celina M. Yong, Oyere Onuma, Susheel Kodali, Arnar Geirsson, Martin B. Leon, Harlan M. Krumholz
- **COMENTARIO EDITORIAL** La TAVR en el contexto de valvulopatía aórtica: ¿Qué rol ha tomado en los últimos años?
Fausto Heredia Villacreses, Pablo Quinde Moncayo, Carlos Miguel Fava, Pablo Iomini

PRESENTE Y FUTURO

- 17 **Complicaciones cardiovasculares del bloqueo de conducción interauricular. Revisión de actualización de JACC**
David A. Power, Joshua Lampert, Anton Camaj, Solomon W. Bienstock, Nikola Kocovic, Antoni Bayes-Genis, Marc A. Miller, Antoni Bayés-de-Luna, Valentin Fuster
- **COMENTARIO EDITORIAL** Bloqueo interauricular y complicaciones cardiovasculares: panorama actual y perspectivas futuras
Andrés F. Miranda-Arboleda, Adrian Baranchuk
- 34 **Síndrome de Eisenmenger. Revisión de actualización de JACC**
Alexandra Arvanitaki, Michael A. Gatzoulis, Alexander R. Opatowsky, Paul Khairy, Konstantinos Dimopoulos, Gerhard-Paul Diller, George Giannakoulas, Margarita Brida, Massimo Griselli, Ekkehard Grünig, Claudia Montanaro, Peter David Alexander, Rebecca Ameduri, Barbara J.M. Mulder, Michele D'Alto
- **COMENTARIO EDITORIAL** Síndrome de Eisenmenger: ¿qué hemos aprendido 60 años después de su definición?
Blanca Gordon, MT Subirana

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

- 54 **Asociación de la muerte cerebral del donante a causa de ictus con el pronóstico después de un trasplante de corazón**
Takahisa Mikami, Shinobu Itagaki, Tomohiro Fujisaki, Toshiki Kuno, David P. Lerner, Joseph D. Burns, Anelechi C. Anyanwu
- **COMENTARIO EDITORIAL** Influencia del ictus como causa de muerte de los donantes cardíacos en los resultados del trasplante: una relación todavía sin aclarar
Francisco José Hernández-Pérez, Manuel Gómez-Bueno, Javier Segovia-Cubero
- 67 **La maternidad en las cardiólogas. Interrelación entre la experiencia, las repercusiones y la legislación**
Martha Gulati, Rachel M. Korn, Malissa J. Wood, Amy Sarma, Pamela S. Douglas, Toniya Singh, Noel Bairey Merz, Jessica Lee, Roxana Mehran, Olivia A. Andrews, Joan C. Williams
- **COMENTARIO EDITORIAL** Cardiología y maternidad: ¿misión imposible o un objetivo realista?
Marta Jiménez-Blanco, Susana Del Prado Díaz

PRESENTE Y FUTURO

- 83 **Trombo ventricular izquierdo tras infarto agudo de miocardio. Revisión de actualización de JACC**
Anton Camaj, Valentin Fuster, Gennaro Giustino, Solomon W. Bienstock, David Sternheim, Roxana Mehran, George D. Dangas, Annapoorna Kini, Samin K. Sharma, Jonathan Halperin, Marc R. Dweck, Martin E. Goldman
- **COMENTARIO EDITORIAL** Trombo ventricular izquierdo después del infarto agudo de miocardio: estado del arte
Gabriela Borrayo Sánchez



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.

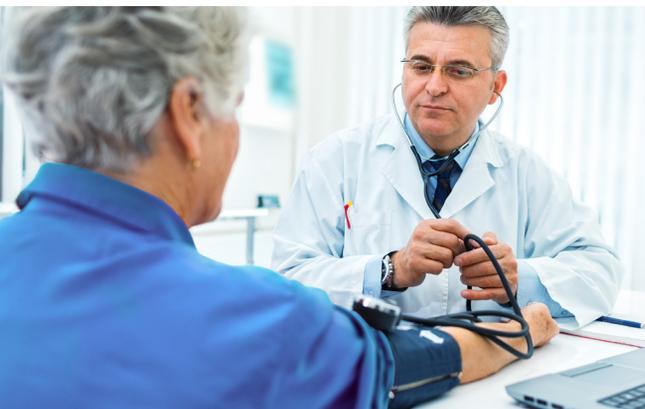


Symlicity Spyrals™ RDN System

zero

**device- or procedure-related
major adverse events**

through 3 months in three randomized controlled trials¹⁻³



Discovering the Right RDN Patients

Encouraged by extensive safety and efficacy data¹⁻⁴ and a growing number of expert position and consensus statements, leading clinicians are selecting more patients for minimally invasive Medtronic Renal Denervation.⁵

HEAR FROM RDN EXPERTS

1. Townsend RR, et al. *The Lancet*. 2017;390:2160–2170.
2. Kandzari DE et al. *The Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2346–2355.
3. Böhm M et al. *The Lancet* 2020; Published online March 29, 2020.
4. Mahfoud F, et al. Presented at PCR e-Course 2020.
5. Data on file, Medtronic. September 2021.

UC202204459 ML ©2022. Medtronic. All rights reserved. Medtronic and the Medtronic logo are trademarks of Medtronic. For distribution only in markets where the Symlicity Spyrals™ multi-electrode renal denervation catheter and Symlicity G3™ renal denervation RF generator have been approved. Not for distribution in the USA, Japan, or France. 3/2022

Medtronic

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Tendencias en el implante percutáneo de válvula aórtica en pacientes de edad avanzada en Estados Unidos



Makoto Mori, MD,^{a,b,*} Aakriti Gupta, MD, MS,^{b,c,*} Yun Wang, PhD,^{b,d} Torsten Vahl, MD,^c Tamim Nazif, MD,^c Ajay J. Kirtane, MD, SM,^c Isaac George, MD,^e Celina M. Yong, MD, MBA, MSc,^{f,g} Oyere Onuma, MD, MSc,^h Susheel Kodali, MD,^c Arnar Geirsson, MD,^a Martin B. Leon, MD,^c Harlan M. Krumholz, MD, SM^{b,i,j}

RESUMEN

ANTECEDENTES Las tendencias recientes, incluidas las de supervivencia más allá de los primeros 30 días, en el reemplazo de la válvula aórtica (AVR) después de la ampliación de las indicaciones para el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) no se conocen bien.

OBJETIVOS El objetivo de los autores ha sido caracterizar las tendencias existentes en las características de los pacientes tratados con AVR y los resultados de este tratamiento.

MÉTODOS Los autores analizaron a los beneficiarios de Medicare que fueron tratados con TAVI y con SAVR en el período de 2012 a 2019. Evaluaron el volumen de casos, las características demográficas, las comorbilidades, la mortalidad a 1 año y el destino del paciente al alta. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el cambio anual en los criterios de valoración.

RESULTADOS Por cada 100.000 beneficiarios-año, los AVR aumentaron de 107 a 156 y los TAVI aumentaron de 19 a 101, mientras que los SAVR disminuyeron de 88 a 54. La mediana [rango intercuartílico] de edad se mantuvo en un valor similar, pasando de 77 [71-83] años a 78 [72-84] años en el conjunto de los AVR, disminuyó de 84 [79-88] años a 81 [75-86] años en el TAVI y disminuyó de 76 [71-81] años a 72 [68-77] años en el SAVR. En el conjunto de los pacientes tratados con AVR, la prevalencia de las comorbilidades se mantuvo relativamente estable. La mortalidad a 1 año en el conjunto de todos los AVR se redujo del 11,9% al 9,4%. El cambio anual de las posibilidades ajustadas de mortalidad a 1 año fue de 0,93 (IC del 95%: 0,92-0,94) para el TAVI y de 0,98 (IC del 95%: 0,97-0,99) para el SAVR, y fue de 0,94 (IC del 95%: 0,93-0,95) para el conjunto de todos los AVR. Los pacientes dados de alta para traslado a su domicilio tras el AVR aumentaron del 24,2% al 54,7%, debido principalmente al aumento del alta para traslado a domicilio después del TAVI.

CONCLUSIONES La aparición del TAVI ha conducido a un aumento de alrededor del 60% en el total de AVR en los adultos de edad avanzada. La mejora de los resultados del AVR considerado en conjunto, tras la aparición del TAVI, con un aumento del acceso al tratamiento, es una tendencia tranquilizadora. (J Am Coll Cardiol 2021;78:2161-2172)

© 2021 Publicado por Elsevier en nombre de la 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

^a Division of Cardiac Surgery, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, Estados Unidos; ^b Center for Outcomes Research and Evaluation, Yale New Haven Hospital, New Haven, Connecticut, Estados Unidos; ^c Columbia University Irving Medical Center/NewYork-Presbyterian Hospital and the Cardiovascular Research Foundation, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^d Richard and Susan Smith Center for Outcomes Research in Cardiology, Division of Cardiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^e Division of Cardiac, Thoracic and Vascular Surgery, New York Presbyterian Hospital-Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^f Department of Medicine (Cardiovascular Medicine), Stanford University School of Medicine, Stanford, California, Estados Unidos; ^g Veterans Affairs Palo Alto Healthcare System, Palo Alto, California, Estados Unidos; ^h Section of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, Estados Unidos;

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AVR = reemplazo de la válvula aórtica

CMS = Centers for Medicare & Medicaid Services

PPS = pago por servicio

SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica

TAVI = implante percutáneo de válvula aórtica

Con la rápida ampliación de las indicaciones aceptadas por la *Food and Drug Administration* para el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) a pacientes con un grado de riesgo intermedio en 2016 y un grado de riesgo bajo en 2019 (1,2), no se sabe todavía de qué manera han cambiado las características y los resultados de los pacientes tratados con un reemplazo de la válvula aórtica (AVR), incluido el TAVI y el AVR quirúrgico (SAVR), en los últimos años, a partir de 2016. El reciente informe del registro nacional aportó una perspectiva clave respecto a las tendencias del TAVI en cuanto a los resultados a corto plazo, con unas características detalladas, pero sin esa información para el SAVR (3). Además, dada la diferencia de riesgos periintervención entre el SAVR y el TAVI que pueden reducirse después de los primeros 30 días (4), los resultados obtenidos después de ese tiempo pueden aportar una perspectiva respecto a las tendencias de la seguridad comparativa de los métodos de tratamiento complementarios, que no se han caracterizado en informes previos (5).

El volumen de casos de TAVI ha aumentado con la disminución de la carga de comorbilidades y de la mortalidad del TAVI (6-8), y estos resultados son coherentes con su autorización para los pacientes de menor riesgo (9,10). La utilización creciente del TAVI en pacientes de menor edad y de riesgo más bajo justifica un seguimiento continuado de las características de los pacientes y de los resultados. Si se produce una migración sustancial de pacientes del SAVR al TAVI, el grupo de pacientes tratados con SAVR puede haber aumentado de edad y de riesgo, con el consiguiente incremento de la mortalidad observada a lo largo del tiempo. Además, no se conoce aún la forma en la que la ampliación del uso de la tecnología del TAVI con un acceso cada vez mayor a ella ha modificado el conjunto del grupo de pacientes tratados con AVR a lo largo del tiempo. La evaluación de las tendencias en cada tipo de intervención (TAVI y SAVR) de forma aislada puede ocultar la tendencia existente en las características globales de los pacientes y en los resultados obtenidos en los pacientes tratados con AVR, como se pone de manifiesto en el fenómeno de Will Rogers en el que la dirección de los cambios observados en los subgrupos contradice lo indicado por la tendencia global del grupo (11).

La determinación de si se está produciendo un cambio en el perfil de riesgo entre 2 tratamientos complementarios es importante por varias razones. En primer lugar, las expectativas actuales del paciente y del clínico respecto al SAVR aislado pueden ser que se trate de una intervención de un riesgo relativamente bajo, con una mortalidad operatoria media a nivel nacional de alrededor de un 2% (12). La presencia creciente del TAVI en pacientes de un estrato de riesgo más bajo puede haber hecho que esta expectativa sea obsoleta y puede requerir recalibrarla con el empleo de datos para plantear un consentimiento informado adecuado. Este cambio, si realmente llega a observarse, podría requerir también una recalibración de los modelos de predicción del riesgo que se usan en la asistencia de los pacientes tratados con SAVR o TAVI (13). Estudios previos realizados en pacientes de Medicare indicaron que la supervivencia a 90 días después del TAVI mejoró entre los años 2012 y 2015 sin que empeoraran los resultados del SAVR (14). Sin embargo, con el progresivo perfeccionamiento de las técnicas y los dispositivos de nueva generación empleados en el TAVI, no se sabe en qué medida puede haber cambiado en los últimos años la relación existente entre las comorbilidades de los pacientes y los resultados obtenidos. En segundo lugar, el cambio en las características de los pacientes y resultados es importante para poder prever la asignación de recursos tras la fase aguda en los pacientes que requieren un AVR. Por ejemplo, un estudio previo del período de 2012 a 2015 mostró que una proporción creciente de pacientes tratados con TAVI pueden trasladarse directamente a su domicilio (15), pero no se conocen las tendencias recientes en cuanto al destino tras el alta, incluidas las del SAVR.

Así pues, estudiamos las características de los pacientes, las tasas de mortalidad y de reingreso, la duración de la hospitalización y la distribución de los destinos al alta en beneficiarios del sistema de pago por servicio (PPS) de Medicare a los que se practicó un AVR entre los años 2012 y 2019 con objeto de evaluar las tendencias en la utilización del AVR en conjunto, así como de los subgrupos tratados con SAVR y con TAVI.

MÉTODOS

ORIGEN DE LOS DATOS Y MUESTRA DEL ESTUDIO.

Utilizamos los datos de solicitudes de PPS de Medicare en pacientes hospitalizados que proporcionaron los *Centers*

ⁱ Section of Cardiology, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, Estados Unidos; y ^j Department of Health Policy and Management, Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut, Estados Unidos. *Los Drs Mori y Gupta 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*.

for Medicare & Medicaid Services (CMS) para identificar a los pacientes de Medicare de edad ≥ 65 años a los que se practicó un TAVI o un SAVR durante una hospitalización para asistencia aguda en los Estados Unidos entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2019, utilizando para ello la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª y 10ª revisión y el Sistema de Codificación de Procedimientos en cualquier posición de los 25 códigos de procedimientos (tabla 1 del Suplemento). Para la tendencia en el análisis de utilización, incluimos en la muestra todas las hospitalizaciones por TAVI o SAVR. Para la tendencia en el análisis de los resultados, limitamos la inclusión en la muestra a pacientes individuales. Concretamente, si a un paciente se le practicaba la misma intervención más de una vez durante el período de estudio, incluimos la primera de ellas. Obtuvimos información sobre la mortalidad de los pacientes y la transición a los planes Medicare Advantage a partir del archivo de inclusión en Medicare proporcionado por los CMS. En el análisis principal del SAVR se incluyeron tanto las intervenciones de SAVR aisladas como las acompañadas de otras intervenciones. Analizamos también las tendencias en las intervenciones de SAVR aisladas y los resultados se presentan en el apéndice del Suplemento. El SAVR aislado se definió excluyendo las operaciones valvulares o la cirugía de *bypass* arterial coronario acompañantes.

El comité de ética de investigación de la Universidad de Yale examinó el protocolo y aprobó la exención del consentimiento informado para el uso de la base de datos anonimizados. Dadas las restricciones establecidas por nuestro acuerdo de uso de datos con los CMS, los datos de Medicare utilizados para este estudio no pueden hacerse públicos poniéndolos a disposición de otros investigadores para que puedan reproducir los resultados o replicar el método empleado. Sin embargo, puede accederse a los datos de Medicare de los CMS a través de una solicitud al *Researcher Data Assistance Center*.

CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LOS PACIENTES. Las características basales evaluadas de los pacientes incluyen lo siguiente: parámetros demográficos (edad, sexo y raza [blancos, negros y otros]) y comorbilidades, incluidos los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad aterosclerótica, angina inestable, infarto de miocardio previo, insuficiencia cardiaca previa, enfermedad vascular periférica, ictus y otras enfermedades cerebrovasculares), trastornos geriátricos (demencia, discapacidad física y desnutrición) y otros trastornos (insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, insuficiencia respiratoria, hepatopatía, cáncer, trastornos psiquiátricos mayores, depresión y traumatismos). Estas comorbilidades se han usado en estudios previos (16-18). Determinamos las comorbilidades a partir de una combinación de códigos de diagnóstico

secundarios en la hospitalización índice, y códigos de diagnóstico principales y secundarios de todas las hospitalizaciones que se habían producido en los 12 meses previos a la hospitalización índice para el AVR. Interpretamos la prevalencia de las comorbilidades como creciente o decreciente si había una diferencia de $> 10\%$ entre el período de 2012 a 2013 y el de 2018 a 2019.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. Los criterios de valoración utilizados fueron la mortalidad por cualquier causa a 30 días, a 6 meses y 1 año, que se definió como la muerte dentro del correspondiente período de tiempo considerado tras la hospitalización índice para un reemplazo de la válvula aórtica. Evaluamos también los reingresos a 30 días, definidos como la rehospitalización por cualquier causa en un plazo de 30 días tras la hospitalización índice. Para interpretar las tendencias en la utilización de recursos, evaluamos la duración de la hospitalización y el destino al alta, que se clasificó en las categorías de domicilio, asistencia domiciliaria, residencia asistida y otros, lo cual incluía los centros de cuidados paliativos y el traslado a otro hospital de asistencia aguda.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Evaluamos los cambios en las características iniciales a lo largo del tiempo en los pacientes que fueron tratados con TAVI, SAVR o el conjunto de todos los AVR. Las tasas de hospitalización por TAVI, SAVR y el conjunto de los AVR se expresaron por 100.000 beneficiarios-año; las tasas de mortalidad y de reingreso se expresaron en porcentajes; y la duración de las hospitalizaciones se expresó con la mediana y el rango intercuartílico en días. Ajustamos a los datos un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con intersecciones aleatorias para el hospital con objeto de evaluar el cambio anual en las tasas de mortalidad a 30 días, 6 meses y 1 año, ajustadas respecto a la edad, sexo, raza y comorbilidades de los pacientes. Con el empleo de las mismas especificaciones para el modelo de Cox, evaluamos también los cambios en las tasas de reingresos en 30 días. Las muertes ocurridas antes del reingreso se tuvieron en cuenta con el empleo del método de Fine y Gray para los riesgos competidores (19). Todos los modelos incluyeron una variable de tiempo ordinal, con un rango de valores de 0-7, correspondientes a los años 2012 a 2019 después de que el examen visual de las tasas brutas revelara un patrón lineal y todos los modelos incluyeron una estructura de covariables esférica para tener en cuenta la autocorrelación espacial. Con objeto de permitir un seguimiento completo, limitamos el modelo de mortalidad a 1 año a las altas de 2018 y el modelo de reingresos a 30 días a las altas que se produjeron hasta el 30 de noviembre de 2019. Repetimos los modelos para las hospitalizaciones para un SAVR. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El estudio se atuvo a lo establecido en las directrices para estudios de cohortes

TABLA 1. Características de los pacientes tratados con TAVI

	2012 (n = 5280)	2013 (n = 8798)	2014 (n = 12.794)	2015 (n = 17.728)	2016 (n = 25.814)	2017 (n = 32.217)	2018 (n = 35.692)	2019 (n = 43.036)
Edad, años	83,0 ± 7,1	83,0 ± 6,9	82,7 ± 6,9	82,5 ± 6,9	81,9 ± 7,0	81,3 ± 7,1	81,1 ± 7,2	80,3 ± 7,3
Mujeres	2502 (47,4)	4382 (49,8)	6072 (47,5)	8526 (48,1)	12.100 (46,9)	14.880 (46,2)	16.587 (46,5)	19.267 (44,8)
Raza								
Blancos	4969 (94,1)	8288 (94,2)	11.957 (93,5)	16.573 (93,5)	24.043 (93,1)	30.008 (93,1)	33.174 (92,9)	39.997 (92,9)
Negros	178 (3,4)	283 (3,2)	430 (3,4)	576 (3,2)	853 (3,3)	1086 (3,4)	1184 (3,3)	1349 (3,1)
Otros	133 (2,5)	227 (2,6)	407 (3,2)	579 (3,3)	918 (3,6)	1123 (3,5)	1334 (3,7)	1690 (3,9)
Comorbilidades								
Insuficiencia cardíaca	2614 (49,5)	4110 (46,7)	5593 (43,7)	7148 (40,3)	9443 (36,6)	11.017 (34,2)	11.520 (32,3)	12.432 (28,9)
Infarto de miocardio	454 (8,6)	841 (9,6)	1124 (8,8)	1482 (8,4)	2079 (8,1)	2505 (7,8)	2227 (6,2)	2294 (5,3)
Angina inestable	290 (5,5)	520 (5,9)	722 (5,6)	1014 (5,7)	1502 (5,8)	1911 (5,9)	2060 (5,8)	2331 (5,4)
Enfermedades ateroscleróticas	3561 (67,4)	5727 (65,1)	8108 (63,4)	10.804 (60,9)	15.847 (61,4)	19.050 (59,1)	21.153 (59,3)	25.581 (59,4)
Insuficiencia respiratoria	762 (14,4)	1247 (14,2)	1817 (14,2)	2551 (14,4)	3539 (13,7)	4481 (13,9)	4930 (13,8)	5698 (13,2)
Hipertensión	2790 (52,8)	4598 (52,3)	6429 (50,3)	9074 (51,2)	13.431 (52,0)	10.211 (31,7)	9537 (26,7)	11.655 (27,1)
Ictus	69 (1,3)	139 (1,6)	208 (1,6)	278 (1,6)	431 (1,7)	533 (1,7)	591 (1,7)	626 (1,5)
Enfermedad cerebrovascular	415 (7,9)	715 (8,1)	960 (7,5)	1182 (6,7)	1478 (5,7)	1687 (5,2)	1833 (5,1)	1868 (4,3)
Insuficiencia renal	2273 (43,0)	3528 (40,1)	5177 (40,5)	7048 (39,8)	10.346 (40,1)	12.940 (40,2)	14.081 (39,5)	16.195 (37,6)
EPOC	1597 (30,2)	2509 (28,5)	3262 (25,5)	4450 (25,1)	6136 (23,8)	7189 (22,3)	7381 (20,7)	8198 (19,0)
Neumonía	903 (17,1)	1420 (16,1)	1819 (14,2)	2451 (13,8)	3006 (11,6)	3518 (10,9)	3805 (10,7)	4116 (9,6)
Desnutrición proteico-calórica	399 (7,6)	631 (7,2)	825 (6,4)	1075 (6,1)	1325 (5,1)	1579 (4,9)	1721 (4,8)	1965 (4,6)
Demencia	358 (6,8)	661 (7,5)	981 (7,7)	1455 (8,2)	2426 (9,4)	2638 (8,2)	2521 (7,1)	2645 (6,1)
Discapacidad física	91 (1,7)	121 (1,4)	212 (1,7)	259 (1,5)	521 (2,0)	594 (1,8)	692 (1,9)	794 (1,8)
Enfermedades vasculares periféricas	1178 (22,3)	1819 (20,7)	2358 (18,4)	2955 (16,7)	3672 (14,2)	4207 (13,1)	4323 (12,1)	4576 (10,6)
Cáncer	414 (7,8)	703 (8,0)	1009 (7,9)	1316 (7,4)	1799 (7,0)	2168 (6,7)	2460 (6,9)	2949 (6,9)
Traumatismo	376 (7,1)	599 (6,8)	809 (6,3)	1008 (5,7)	1239 (4,8)	1400 (4,3)	1613 (4,5)	1782 (4,1)
Enfermedades psiquiátricas	61 (1,2)	125 (1,4)	175 (1,4)	227 (1,3)	214 (0,8)	280 (0,9)	375 (1,1)	559 (1,3)
Hepatopatía	233 (4,4)	302 (3,4)	491 (3,8)	670 (3,8)	1014 (3,9)	1187 (3,7)	1249 (3,5)	1562 (3,6)
Depresión	257 (4,9)	419 (4,8)	554 (4,3)	840 (4,7)	1256 (4,9)	1571 (4,9)	1800 (5,0)	2214 (5,1)
Diabetes	1721 (32,6)	2776 (31,6)	4148 (32,4)	5825 (32,9)	8811 (34,1)	11.649 (36,2)	12.446 (34,9)	14.486 (33,7)

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

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TAVI = implante percutáneo de válvula aórtica.

que se describen en la declaración “*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies*” (20). El Dr. Wang tuvo pleno acceso a todos los datos del estudio y asume la responsabilidad de la integridad de dichos datos y de la exactitud de su análisis.

RESULTADOS

MUESTRA DEL ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

De las 402.671 hospitalizaciones por AVR que se produjeron durante el período de estudio, 181.359 hospitalizaciones fueron para un TAVI y 221.312 para un SAVR. Entre los años 2012 y 2019, la media de edad se mantuvo estable y pasó de 77 ± 7 años a 78 ± 8 años para el conjunto de todos los AVR, disminuyó de 83 ± 7 años a 80 ± 7 años en los pacientes tratados con TAVI y se redujo de 76 ± 7 años a 73 ± 6 años en los pacientes tratados con

SAVR; la proporción de mujeres se mantuvo en valores similares para el conjunto de todos los AVR, pasando del 41,1% al 40,6%, disminuyó en los pacientes tratados con TAVI del 47,4% al 44,8%, y se redujo en los tratados con SAVR del 40,0% al 31,4%. Al definir el cambio significativo como una diferencia de al menos un 10% en la prevalencia de una comorbilidad, de las 21 comorbilidades evaluadas 14 disminuyeron y 1 aumentó en el TAVI (**tabla 1**), y 12 comorbilidades disminuyeron y 3 aumentaron en el SAVR (**tabla 2**). En el grupo formado por el conjunto de todos los AVR, aumentó la prevalencia de 9 comorbilidades y disminuyó la de 6 (**tabla 3**). Las comorbilidades cuya prevalencia disminuyó tanto en los pacientes tratados con TAVI como en los tratados con SAVR fueron las de insuficiencia cardíaca, enfermedad aterosclerótica, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vascular periférica. En el SAVR aislado se observaron unas tendencias similares a las

TABLA 2. Características de los pacientes tratados con SAVR

	2012 (n = 32.674)	2013 (n = 33.489)	2014 (n = 31.755)	2015 (n = 30.094)	2016 (n = 27.338)	2017 (n = 23.907)	2018 (n = 22.818)	2019 (n = 19.237)
Edad, años	76,1 ± 6,6	75,8 ± 6,5	75,3 ± 6,4	74,9 ± 6,2	74,2 ± 5,9	73,6 ± 5,7	73,2 ± 5,5	72,9 ± 5,5
Mujeres	13.085 (40,0)	12.925 (38,6)	11.898 (37,5)	11.056 (36,7)	9706 (35,5)	8185 (34,2)	7449 (32,6)	6040 (31,4)
Raza								
Blancos	30.331 (92,8)	31.120 (92,9)	29.340 (92,4)	27.759 (92,2)	25.117 (91,9)	21.727 (90,9)	20.733 (90,9)	17.354 (90,2)
Negros	1155 (3,5)	1119 (3,3)	1118 (3,5)	1053 (3,5)	910 (3,3)	848 (3,5)	756 (3,3)	648 (3,4)
Otros	1188 (3,6)	1250 (3,7)	1297 (4,1)	1282 (4,3)	1311 (4,8)	1332 (5,6)	1329 (5,8)	1235 (6,4)
Comorbilidades								
Insuficiencia cardiaca	5632 (17,2)	5400 (16,1)	4547 (14,3)	4245 (14,1)	3525 (12,9)	3044 (12,7)	2710 (11,9)	2348 (12,2)
Infarto de miocardio	1304 (4,0)	1308 (3,9)	1163 (3,7)	1037 (3,4)	924 (3,4)	847 (3,5)	667 (2,9)	557 (2,9)
Angina inestable	765 (2,3)	812 (2,4)	676 (2,1)	681 (2,3)	654 (2,4)	612 (2,6)	536 (2,3)	509 (2,6)
Enfermedades ateroscleróticas	17.873 (54,7)	17.583 (52,5)	15.899 (50,1)	14.107 (46,9)	12.108 (44,3)	9943 (41,6)	9874 (43,3)	8466 (44,0)
Insuficiencia respiratoria	1510 (4,6)	1600 (4,8)	1400 (4,4)	1437 (4,8)	1277 (4,7)	1154 (4,8)	1110 (4,9)	1017 (5,3)
Hipertensión	17.864 (54,7)	17.952 (53,6)	16.483 (51,9)	15.511 (51,5)	14.480 (53,0)	9795 (41,0)	8766 (38,4)	7047 (36,6)
Ictus	385 (1,2)	394 (1,2)	389 (1,2)	383 (1,3)	310 (1,1)	276 (1,2)	244 (1,1)	250 (1,3)
Enfermedad cerebrovascular	1508 (4,6)	1512 (4,5)	1295 (4,1)	1130 (3,8)	974 (3,6)	766 (3,2)	722 (3,2)	628 (3,3)
Insuficiencia renal	6508 (19,9)	6145 (18,3)	5660 (17,8)	5518 (18,3)	5112 (18,7)	4920 (20,6)	4532 (19,9)	4024 (20,9)
EPOC	4870 (14,9)	4916 (14,7)	4314 (13,6)	4058 (13,5)	3557 (13,0)	2856 (11,9)	2651 (11,6)	2096 (10,9)
Neumonía	3144 (9,6)	2992 (8,9)	2695 (8,5)	2572 (8,5)	2066 (7,6)	1826 (7,6)	1716 (7,5)	1445 (7,5)
Desnutrición proteico-calórica	1606 (4,9)	1663 (5,0)	1460 (4,6)	1271 (4,2)	1150 (4,2)	1037 (4,3)	1006 (4,4)	879 (4,6)
Demencia	685 (2,1)	706 (2,1)	613 (1,9)	619 (2,1)	529 (1,9)	404 (1,7)	289 (1,3)	206 (1,1)
Discapacidad física	276 (0,8)	279 (0,8)	244 (0,8)	203 (0,7)	236 (0,9)	243 (1,0)	234 (1,0)	227 (1,2)
Enfermedades vasculares periféricas	2840 (8,7)	2651 (7,9)	2273 (7,2)	2124 (7,1)	1810 (6,6)	1581 (6,6)	1488 (6,5)	1247 (6,5)
Cáncer	1488 (4,6)	1542 (4,6)	1352 (4,3)	1252 (4,2)	1023 (3,7)	870 (3,6)	813 (3,6)	692 (3,6)
Traumatismo	1135 (3,5)	919 (2,7)	842 (2,7)	708 (2,4)	583 (2,1)	474 (2,0)	461 (2,0)	360 (1,9)
Enfermedades psiquiátricas	414 (1,3)	436 (1,3)	434 (1,4)	351 (1,2)	213 (0,8)	207 (0,9)	246 (1,1)	254 (1,3)
Hepatopatía	744 (2,3)	752 (2,2)	768 (2,4)	750 (2,5)	703 (2,6)	580 (2,4)	543 (2,4)	488 (2,5)
Depresión	1263 (3,9)	1247 (3,7)	1181 (3,7)	1167 (3,9)	1055 (3,9)	1004 (4,2)	935 (4,1)	789 (4,1)
Diabetes	8964 (27,4)	9171 (27,4)	8553 (26,9)	8258 (27,4)	7614 (27,9)	6820 (28,5)	6169 (27,0)	4773 (24,8)

Los valores corresponden a media ± DE o n (%).
EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAVR = reemplazo quirúrgico de válvula aórtica.

identificadas en el conjunto de todos los AVR (tabla 2 del Suplemento). Las comorbilidades que aumentaron en el conjunto de todos los AVR fueron las de angina inestable, insuficiencia respiratoria, ictus, insuficiencia renal, hepatopatía, demencia, discapacidad funcional y depresión.

TENDENCIAS EN LAS HOSPITALIZACIONES POR AVR. Entre 2012 y 2019, el número neto de hospitalizaciones por AVR aumentó de 102 a 161 por 100.000 beneficiarios-año. De estas hospitalizaciones, el número observado de hospitalizaciones por TAVI aumentó de 14 a 111 por 100.000 beneficiarios-año, el número de hospitalizaciones por SAVR se redujo de 88 a 50 por 100.000 beneficiarios-año y el número de hospitalizaciones por un SAVR aislado se redujo de 54 a 27 por 100.000 beneficiarios-año (figura 1).

TENDENCIAS EN LOS RESULTADOS. Entre los años 2012 y 2019, la mortalidad a 30 días observada se redujo

en el caso del TAVI del 5,5% (IC del 95%: 5,1%-5,9%) al 1,9% (IC del 95%: 1,9%-2,0%), disminuyó en el caso del SAVR del 4,2% (IC del 95%: 4,1%-4,4%) al 4,0% (IC del 95%: 3,8%-4,2%) y se redujo también para el conjunto de todos los AVR del 4,4% (IC del 95%: 4,3%-4,6%) al 2,7% (IC del 95%: 2,6%-2,8%). Observamos tendencias similares en la mortalidad a 1 año, con disminuciones en el caso del TAVI del 18,0% (IC del 95%: 17,3%-18,6%) al 10,3% (IC del 95%: 10,1%-10,6%), disminuciones en el caso del SAVR del 10,2% (IC del 95%: 10,0%-10,5%) al 8,3% (IC del 95%: 8,1%-8,5%) y reducciones en el conjunto de todos los AVR del 11,6% (IC del 95%: 11,4%-11,8%) al 9,4% (IC del 95%: 9,2%-9,6%). Los reingresos en un plazo de 30 días después del TAVI se redujeron del 21,7% (IC del 95%: 21,0%-22,4%) al 13,0% (IC del 95%: 12,8%-13,3%), disminuyeron después del SAVR del 17,8% (IC del 95%: 17,5%-18,1%) al 14,7% (IC del 95%: 14,4%-15,1%) y se redujeron en el conjunto de todos los

TABLA 3. Características del conjunto de todos los pacientes tratados con AVR

	2012 (n = 37.954)	2013 (n = 42.287)	2014 (n = 44.549)	2015 (n = 47.822)	2016 (n = 53.152)	2017 (n = 56.124)	2018 (n = 58.510)	2019 (n = 62.273)
Edad, años	77,1 ± 7,1	77,3 ± 7,2	77,4 ± 7,3	77,8 ± 7,4	78,0 ± 7,5	78,1 ± 7,6	78,0 ± 7,6	78,0 ± 7,6
Mujeres	15.587 (41,1)	17.307 (40,9)	17.970 (40,3)	19.582 (40,9)	21.806 (41,0)	23.065 (41,1)	24.036 (41,1)	25.307 (40,6)
Raza								
Blancos	35.300 (93,0)	39.408 (93,2)	41.297 (92,7)	44.332 (92,7)	49.160 (92,5)	51.735 (92,2)	53.907 (92,1)	57.351 (92,1)
Negros	1333 (3,5)	1402 (3,3)	1548 (3,5)	1629 (3,4)	1763 (3,3)	1934 (3,4)	1940 (3,3)	1997 (3,2)
Otros	1321 (3,5)	1477 (3,5)	1704 (3,8)	1861 (3,9)	2229 (4,2)	2455 (4,4)	2663 (4,6)	2925 (4,7)
Comorbilidades								
Insuficiencia cardiaca	8246 (21,7)	9510 (22,5)	10.140 (22,8)	11.393 (23,8)	12.968 (24,4)	14.061 (25,1)	14.230 (24,3)	14.780 (23,7)
Infarto de miocardio	1758 (4,6)	2149 (5,1)	2287 (5,1)	2519 (5,3)	3003 (5,6)	3352 (6,0)	2894 (4,9)	2851 (4,6)
Angina inestable	1055 (2,8)	1332 (3,1)	1398 (3,1)	1695 (3,5)	2156 (4,1)	2523 (4,5)	2596 (4,4)	2840 (4,6)
Enfermedades ateroscleróticas	21.434 (56,5)	23.310 (55,1)	24.007 (53,9)	24.911 (52,1)	27.955 (52,6)	28.993 (51,7)	31.027 (53,0)	34.047 (54,7)
Insuficiencia respiratoria	2272 (6,0)	2847 (6,7)	3217 (7,2)	3988 (8,3)	4816 (9,1)	5635 (10,0)	6040 (10,3)	6715 (10,8)
Hipertensión	20.654 (54,4)	22.550 (53,3)	22.912 (51,4)	24.585 (51,4)	27.911 (52,5)	20.006 (35,6)	18.303 (31,3)	18.702 (30,0)
Ictus	454 (1,2)	533 (1,3)	597 (1,3)	661 (1,4)	741 (1,4)	809 (1,4)	835 (1,4)	876 (1,4)
Enfermedad cerebrovascular	1923 (5,1)	2227 (5,3)	2255 (5,1)	2312 (4,8)	2452 (4,6)	2453 (4,4)	2555 (4,4)	2496 (4,0)
Insuficiencia renal	8781 (23,1)	9673 (22,9)	10.837 (24,3)	12.566 (26,3)	15.458 (29,1)	17.860 (31,8)	18.613 (31,8)	20.219 (32,5)
EPOC	6467 (17,0)	7425 (17,6)	7576 (17,0)	8508 (17,8)	9693 (18,2)	10.045 (17,9)	10.032 (17,1)	10.294 (16,5)
Neumonía	4047 (10,7)	4412 (10,4)	4514 (10,1)	5023 (10,5)	5072 (9,5)	5344 (9,5)	5521 (9,4)	5561 (8,9)
Desnutrición proteico-calórica	2005 (5,3)	2294 (5,4)	2285 (5,1)	2346 (4,9)	2475 (4,7)	2616 (4,7)	2727 (4,7)	2844 (4,6)
Demencia	1043 (2,7)	1367 (3,2)	1594 (3,6)	2074 (4,3)	2955 (5,6)	3042 (5,4)	2810 (4,8)	2851 (4,6)
Discapacidad física	367 (1,0)	400 (0,9)	456 (1,0)	462 (1,0)	757 (1,4)	837 (1,5)	926 (1,6)	1021 (1,6)
Enfermedades vasculares periféricas	4018 (10,6)	4470 (10,6)	4631 (10,4)	5079 (10,6)	5482 (10,3)	5788 (10,3)	5811 (9,9)	5823 (9,4)
Cáncer	1902 (5,0)	2245 (5,3)	2361 (5,3)	2568 (5,4)	2822 (5,3)	3038 (5,4)	3273 (5,6)	3641 (5,8)
Traumatismo	1511 (4,0)	1518 (3,6)	1651 (3,7)	1716 (3,6)	1822 (3,4)	1874 (3,3)	2074 (3,5)	2142 (3,4)
Enfermedades psiquiátricas	475 (1,3)	561 (1,3)	609 (1,4)	578 (1,2)	427 (0,8)	487 (0,9)	621 (1,1)	813 (1,3)
Hepatopatía	977 (2,6)	1054 (2,5)	1259 (2,8)	1420 (3,0)	1717 (3,2)	1767 (3,1)	1792 (3,1)	2050 (3,3)
Depresión	1520 (4,0)	1666 (3,9)	1735 (3,9)	2007 (4,2)	2311 (4,3)	2575 (4,6)	2735 (4,7)	3003 (4,8)
Diabetes	10.685 (28,2)	11.947 (28,3)	12.701 (28,5)	14.083 (29,4)	16.425 (30,9)	18.469 (32,9)	18.615 (31,8)	19.259 (30,9)

Los valores corresponden a media ± DE o n (%).
AVR = reemplazo de la válvula aórtica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

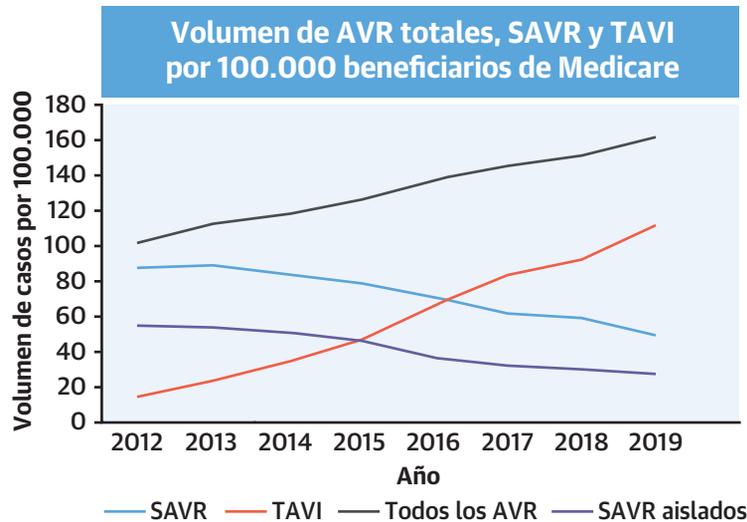
AVR pasando del 18,5% (IC del 95%: 18,2%-18,8%) al 13,6% (IC del 95%: 13,4%-13,8%) (tabla 4).

Los cambios anuales ajustados de las tasas, expresados mediante valores de OR de la mortalidad a 30 días, 6 meses y 1 año y de los reingresos a 30 días fueron de 0,84 (IC del 95%: 0,83-0,85), 0,89 (IC del 95%: 0,89-0,90), 0,93 (IC del 95%: 0,92-0,94) y 0,93 (IC del 95%: 0,93-0,94) para el TAVI; 1,01 (IC del 95%: 1,00-1,02), 0,98 (IC del 95%: 0,97-0,99), 0,97 (IC del 95%: 0,97-0,98) y 0,95 (IC del 95%: 0,95-0,96) para el SAVR; y 0,89 (IC del 95%: 0,88-0,90), 0,91 (IC del 95%: 0,90-0,92), 0,94 (IC del 95%: 0,93-0,95) y 0,94 (IC del 95%: 0,93-0,94) para el conjunto de todos los AVR (figura 2). En el caso del SAVR aislado, la mortalidad a 30 días aumentó (OR: 1,02; IC del 95%: 1,01-1,04); la mortalidad a 6 meses y a 1 año se mantuvo en valores similares a lo largo del tiempo y los reingresos en 30 días disminuye-

ron (OR: 0,98; IC del 95%: 0,97-0,98) (figura 1 del Suplemento).

TENDENCIAS EN LA UTILIZACIÓN DE RECURSOS. El destino al alta más frecuente continuó siendo el domicilio, y la asistencia domiciliaria en el caso del SAVR a lo largo del tiempo supuso un 32,8% de las altas en 2012 y un 37,2% de las altas en 2019. En el caso del TAVI, el alta para traslado a domicilio ascendió a un 28,4% en 2012, y aumentó al 69,9% en 2019, como destino más frecuente (figura 3). Se observó un patrón similar en el conjunto de todos los AVR, con un aumento de las altas para traslado a domicilio que pasaron del 24,2% al 54,7%. La mediana de duración de la hospitalización en el caso del TAVI se redujo de 6 días (rango intercuartílico [RIC]: 4-10 días) a 2 días (RIC: 1-3 días); la del SAVR se redujo de 8 días (RIC: 6-12 días) a 7 días (RIC: 5-11 días); y la del conjun-

FIGURA 1. Tendencias del volumen de casos de TAVI, SAVR y del conjunto de todos los AVR a lo largo del tiempo



Se muestran las tendencias en el volumen de intervenciones de implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI), reemplazo quirúrgico de válvula aórtica (SAVR) y total de intervenciones de AVR entre 2012 y 2019, por cada 100.000 beneficiarios de Medicare. AVR = reemplazo de la válvula aórtica.

to de todos los AVR disminuyó de 8 días (RIC: 5-12 días) a 3 días (RIC: 2-7 días) (tabla 3).

DISCUSIÓN

En la última década, la introducción del TAVI ha ido seguida de innovaciones tecnológicas aplicadas en las generaciones sucesivas de los dispositivos, que han ampliado el número de centros que realizan las intervenciones de TAVI y han mejorado las técnicas de intervención. No se ha descrito claramente de qué forma esos cambios pueden haber afectado al panorama global del AVR. En este estudio de adultos de edad avanzada tratados con un AVR, hemos puesto de manifiesto que el volumen total de AVR aumentó en los beneficiarios de Medicare entre 2012 y 2019. Aunque se observaron cambios sustanciales, incluida la reducción de la edad y de la prevalencia de las comorbilidades, en los subgrupos de pacientes tratados con SAVR y con TAVI, en el conjunto de pacientes tratados con un AVR la edad se mantuvo estable y algunas comorbilidades presentaron una mayor prevalencia. Los resultados obtenidos en los pacientes tratados con un AVR mejoraron; el aumento del volumen de intervenciones de TAVI se acompañó de una disminución de la mortalidad a 30 días, 6 meses y 1 año, sin que se produjera al mismo tiempo un empeoramiento de los resultados del SAVR. En el TAVI, el alta para traslado a domicilio sin necesidad de asistencia domiciliaria pasó a ser el destino más frecuente de los pacientes a partir de 2014, mientras que los porcentajes de destinos del alta tras el SAVR se mantuvieron relativamente inalterados.

Estos resultados sugieren que la migración de los pacientes del tratamiento de SAVR al de TAVI con la ampliación del TAVI a los estratos de menor riesgo no empeoró los resultados obtenidos por el SAVR, y que los resultados de los pacientes tratados por el conjunto de todos los AVR continuaron mejorando globalmente (ilustración central). Aunque el TAVI aporta un medio para realizar de manera segura y efectiva el AVR en pacientes a los que anteriormente se negaba el SAVR, las tasas de mortalidad de los pacientes tratados con un SAVR no disminuyeron de manera uniforme a lo largo del tiempo.

Nuestros resultados van en el mismo sentido que los de los estudios publicados en varios aspectos. En estudios previos se han evaluado las características de los pacientes y los resultados por separado para los grupos de SAVR y de TAVI, pero las tendencias globales en el conjunto de pacientes tratados con AVR en comparación con las de los subgrupos no se han esclarecido. Por ejemplo, un reciente informe del registro STS/TVT (*Society of Thoracic Surgeons/Transcatheter Valve Therapy Registry*) ha descrito principalmente las tendencias detalladas en el TAVI, pero los datos sobre el SAVR se limitaron a tan solo el volumen de casos tratados (3). Nuestro estudio sugirió la presencia del fenómeno de Will Rogers en los adultos de edad avanzada, de tal manera que tanto el grupo de SAVR como el de TAVI pasaron a ser de menor edad y a tener menos comorbilidades, mientras que las características del conjunto de todos los pacientes tratados con AVR se mantuvieron relativamente estables (11). Esta observación resaltó la importancia de evaluar al grupo total de pacientes tratados con AVR, que puede haber

TABLA 4. Tendencias en los resultados clínicos y la utilización de recursos en el AVR

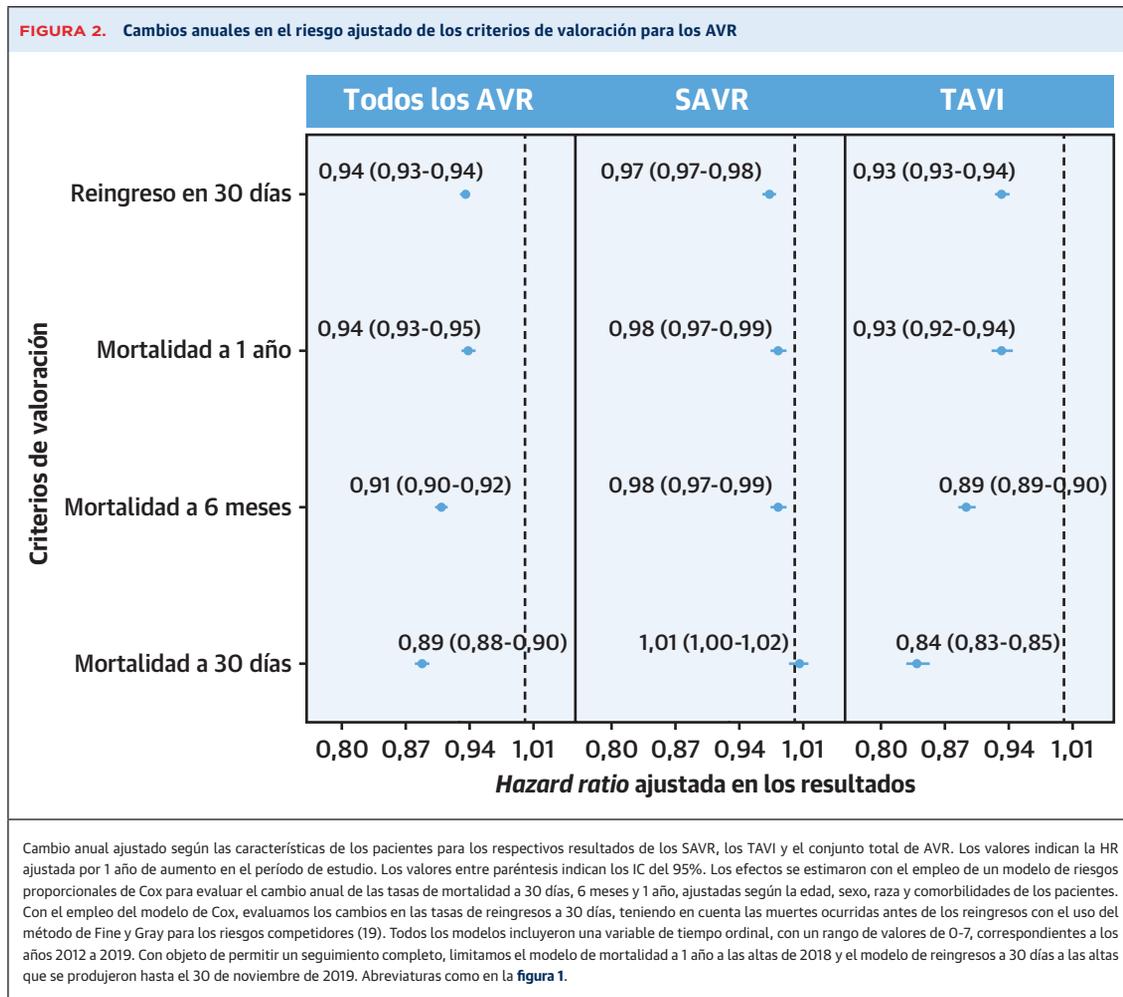
TAVI				
Año	2012-2013	2014-2015	2016-2017	2018-2019
N	14.078	30.522	58.031	78.728
Mortalidad a 30 días	5,5 (5,14-5,90)	3,8 (3,61-4,05)	2,3 (2,18-2,42)	1,9 (1,85-2,04)
Mortalidad a 6 meses	14,7 (14,2-15,3)	10,4 (10,1-10,8)	7,7 (7,49-7,92)	6,9 (6,75-7,11)
Mortalidad a 1 año	18,0 (17,3-18,6)	12,4 (12,0-12,8)	10,3 (10,1-10,6)	12,1 (11,7-12,4)
Reingresos a 30 días	21,7 (21,0-22,4)	17,6 (17,2-18,1)	14,4 (14,1-14,6)	13,0 (12,8-13,3)
Duración de la hospitalización, d	6 [4-10]	5 [3-8]	3 [2-5]	2 [1-3]
SAVR				
Año	2012-2013	2014-2015	2016-2017	2018-2019
N	66.163	61.849	51.245	42.055
Mortalidad a 30 días	4,2 (4,05-4,35)	3,9 (3,79-4,10)	4,0 (3,80-4,14)	4,0 (3,83-4,21)
Mortalidad a 6 meses	9,0 (8,74-9,18)	7,5 (7,30-7,72)	7,4 (7,16-7,62)	7,4 (7,11-7,62)
Mortalidad a 1 año	10,2 (10,0-10,5)	8,4 (8,16-8,60)	8,3 (8,05-8,53)	8,9 (8,53-9,27)
Reingresos a 30 días	17,8 (17,5-18,1)	15,9 (15,6-16,2)	14,6 (14,3-15,0)	14,7 (14,4-15,1)
Duración de la hospitalización, d	8 [6-12]	7 [6-12]	7 [5-11]	7 [5-11]
Todos los AVR				
Año	2012-2013	2014-2015	2016-2017	2018-2019
N	80.241	92.371	109.276	120.783
Mortalidad a 30 días	4,4 (4,29-4,57)	3,9 (3,78-4,03)	3,1 (2,98-3,19)	2,7 (2,57-2,75)
Mortalidad a 6 meses	10,0 (9,77-10,2)	8,5 (8,29-8,65)	7,6 (7,40-7,71)	7,1 (6,94-7,23)
Mortalidad a 1 año	11,6 (11,4-11,8)	9,7 (9,51-9,90)	9,4 (9,20-9,55)	10,8 (10,6-11,1)
Reingresos a 30 días	18,5 (18,2-18,8)	16,5 (16,2-16,7)	14,5 (14,3-14,7)	13,6 (13,4-13,8)
Duración de la hospitalización, d	8 [5-12]	7 [5-10]	5 [3-8]	3 [2-7]

Los valores corresponden a % (IC del 95%) o a mediana [rango intercuartílico], salvo que se indique lo contrario. La mortalidad a 1 año para el periodo 2018-2019 incluye solamente las operaciones realizadas en 2018, para permitir un seguimiento de 1 año.
Abreviaturas como en las tablas 1 a 3.

quedado oculto al evaluar solamente los SAVR y los TAVI por separado. Nuestro estudio puso de manifiesto también que, de manera similar a lo indicado por los informes del registro STS/TVT para el conjunto de todos los pacientes, la gravedad del riesgo preoperatorio y las tasas de mortalidad disminuyeron en los pacientes tratados con TAVI entre 2012 y 2015 (10), y la ampliación de nuestro estudio hasta 2019 muestra un descenso continuado de las tasas de mortalidad, de reingreso y de destino de alta distinto del domicilio. En estudios previos realizados específicamente en beneficiarios de Medicare se incluyeron las intervenciones de TAVI realizadas hasta 2015 y no se han presentado los resultados más allá de los primeros 90 días ni el destino de los pacientes al alta (14). Dado que la ampliación de la indicación al grupo de riesgo intermedio se produjo en 2016, presentamos resultados actualizados hasta 1 año en esta cohorte utilizando los datos posteriores a 2016.

Los cambios en el volumen de intervenciones de TAVI y de SAVR se deben probablemente a la ampliación de las indicaciones del TAVI (7). El aumento inicial del volumen de intervenciones de SAVR en los centros que iniciaron la realización del TAVI, que se ha denominado efecto halo,

se ha reducido enormemente en los últimos años, en los que los diversos estudios han observado una tendencia descendente en el volumen de intervenciones de SAVR después del incremento inicial (7, 14). En nuestro estudio realizado en pacientes de edad avanzada se observó que la magnitud del aumento del volumen de casos de TAVI fue más modesto, mientras que la magnitud de la disminución del volumen de casos de SAVR fue más prominente en comparación con lo indicado por el informe del registro STS/TVT que incluyó todos los grupos de edad. Estas tendencias son coherentes con lo indicado por un estudio previo que describió un uso creciente del TAVI en pacientes de menor edad y resaltan las perspectivas obtenidas en las evaluaciones de grupos de edad específicos. La disminución sustancial de la mortalidad del TAVI y el aumento del alta para traslado a domicilio están probablemente relacionados con el uso del TAVI en pacientes de menor riesgo, con el aumento de la experiencia de los operadores y con la mejora de la tecnología de los dispositivos. La mejora de los resultados tanto del SAVR como del TAVI con el transcurso del tiempo resulta tranquilizadora (14). Debemos prestar una atención continuada a la evolución de los resultados a largo plazo des-



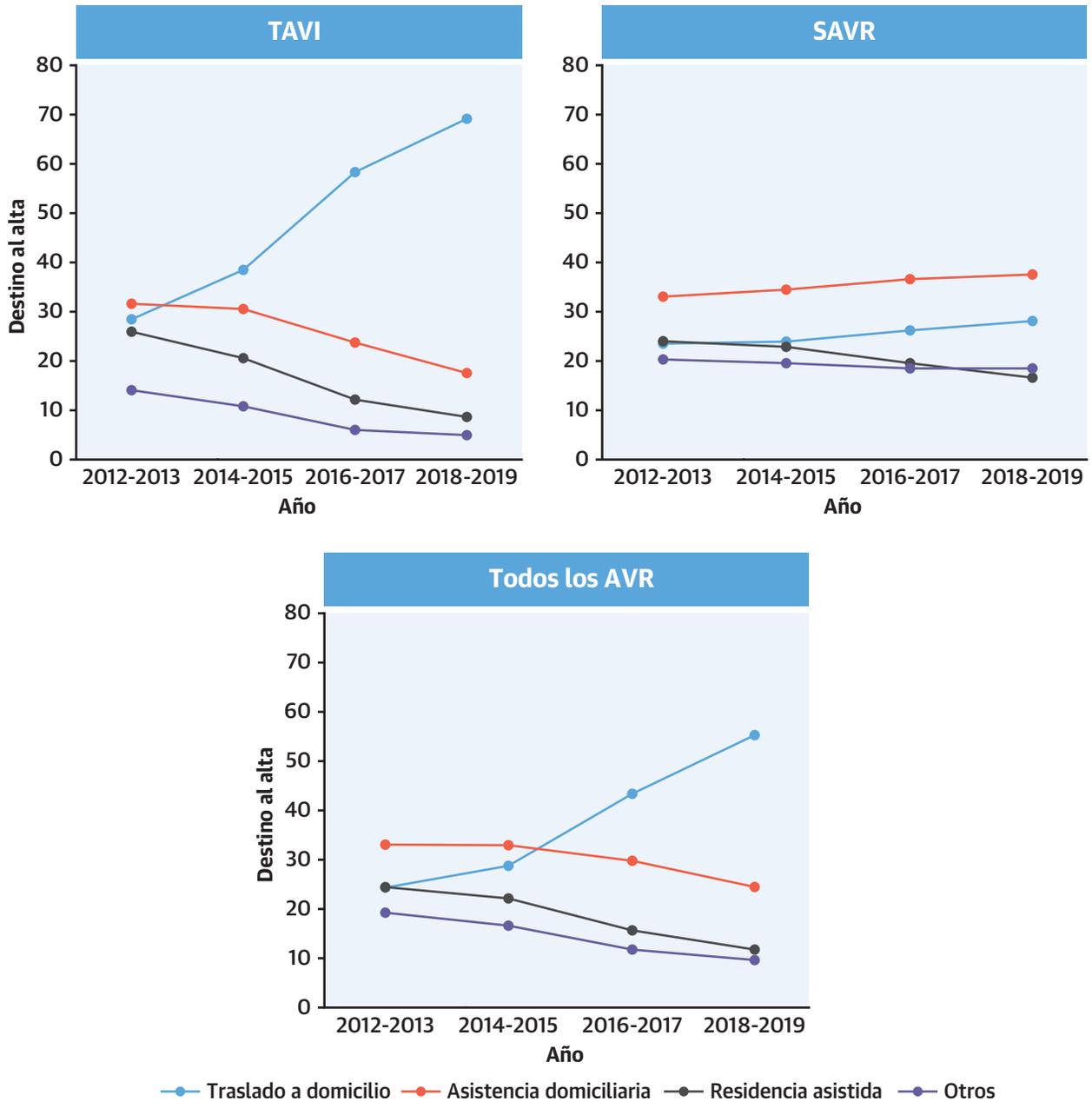
pués del TAVI, sobre todo teniendo en cuenta su uso de forma temprana en pacientes muy jóvenes (21). Las directrices más recientes recomiendan también remitir a los pacientes a centros de excelencia en el tratamiento valvular, lo cual puede facilitar la mejora de la asignación de los dos tratamientos en función de las características de los pacientes para mejorar el resultado global de los AVR (22). No se sabe cuáles son los factores responsables de la disminución observada en la mediana de edad de los pacientes tratados con SAVR. Entre las posibles explicaciones se encuentran el uso del TAVI en pacientes de mayor edad y la preocupación respecto a la durabilidad a largo plazo del TAVI en los pacientes de menor edad.

La caracterización de las tendencias en el destino de los pacientes al alta tras el TAVI y el SAVR es importante desde un punto de vista económico, ya que la asistencia posterior al tratamiento agudo supone una parte importante de las diferencias de pago que se dan en la cirugía cardíaca, como la de *bypass* arterial coronario (23) y la del reemplazo de la válvula aórtica (24). Nosotros observamos que el cambio sustancial en el patrón de destinos

de los pacientes tratados con TAVI fue paralelo a la disminución de la prevalencia de muchas comorbilidades en los pacientes tratados con TAVI, lo cual concuerda con lo indicado por estudios previos que mostraron una asociación entre el destino al alta y el perfil de riesgo preoperatorio de los pacientes (25). En los adultos de edad avanzada, los resultados funcionales se consideran a menudo más importantes que la supervivencia, y la probabilidad de ser dado de alta para traslado al domicilio puede ser un factor importante a la hora de elegir una modalidad de tratamiento para esos pacientes (26). Dado que los adultos de edad avanzada son cada vez más vulnerables a la reducción de su capacidad funcional tras la hospitalización por una enfermedad grave (27), la observación de que los dos métodos de AVR mantuvieron unas tasas bastante altas de alta para traslado al domicilio resulta tranquilizadora.

La tasa de mortalidad a un año se redujo sustancialmente en el caso del TAVI, de manera similar a lo observado en la mortalidad a 30 días, y es probable que ello estuviera relacionado con los cambios en las característi-

FIGURA 3. Tendencia del destino al alta en el TAVI y el SAVR



Tendencia en las proporciones de los destinos al alta después del TAVI (arriba a la izquierda), el SAVR (arriba a la derecha) y el conjunto de todos los AVR (abajo). Abreviaturas como en la figura 1.

cas de riesgo de los pacientes, el aumento de la experiencia de los operadores y los centros y el uso de dispositivos de nueva generación. Es importante señalar que la mortalidad a 1 año continúa siendo relativamente elevada con ambos tratamientos, con valores de un 9% después del SAVR y del 10% después del TAVI en esta población de pacientes de edad avanzada. Estos datos deben complementar los datos de mortalidad a corto plazo ya exis-

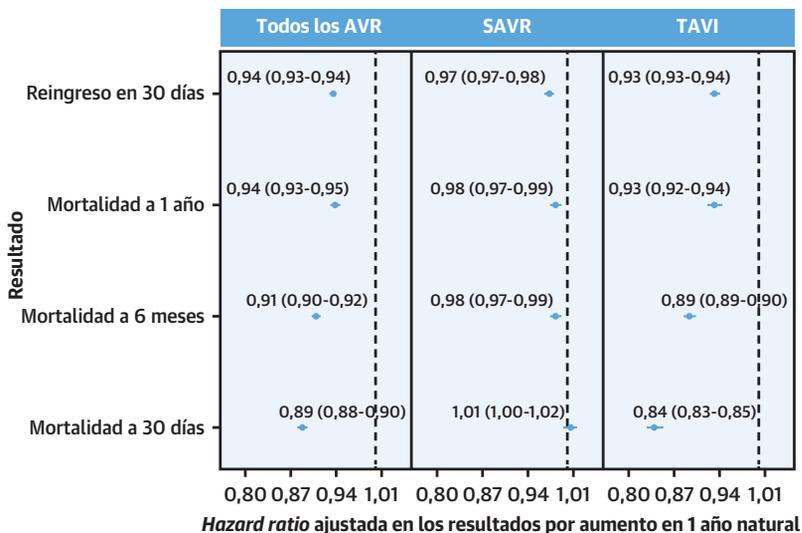
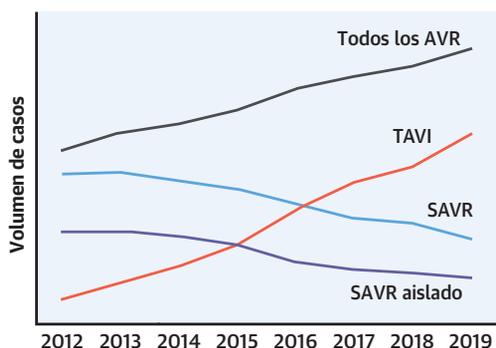
tentes a la hora de orientar la toma de decisión para elegir uno u otro tratamiento. El seguimiento continuado de los resultados a largo plazo continúa siendo importante, ya que se producen cambios sustanciales en estos aspectos del AVR.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Evaluamos a pacientes que eran beneficiarios del sistema de PPS de Medicare, y

ILUSTRACIÓN CENTRAL Tendencias en el implante percutáneo de válvula aórtica en adultos de edad avanzada en Estados Unidos, 2012-2019

Beneficiarios de Medicare 2012-2019:

- Volumen de AVR ↑60%
- Volumen de TAVI ↑680%
- Volumen de SAVR ↓40%



El aumento del volumen de intervenciones de TAVI en pacientes con un perfil de riesgo inferior no comportó un empeoramiento de los resultados del SAVR, y la supervivencia en el conjunto de todos los AVR hasta 1 año continuó mejorando.

Mori, M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(22):2161-2172.

El volumen creciente de intervenciones de implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) en pacientes con un perfil de riesgo más bajo no comportó un empeoramiento de los resultados del reemplazo quirúrgico de válvula aórtica (SAVR), y la supervivencia global en el conjunto de todos los reemplazos de la válvula aórtica hasta 1 año continuó mejorando.

la tasa observada de SAVR y de TAVI en esta cohorte de adultos de edad avanzada difiere probablemente de la tasa existente en una población de menor edad. En consonancia con lo indicado por el estudio previo que demostró un uso creciente del TAVI en los adultos de menor edad, el aumento del volumen de casos de TAVI identificados en la base de datos de Medicare fue más modesto que el aumento descrito en el informe del registro STS/TVT. En cambio, la disminución del volumen de casos de SAVR con el transcurso del tiempo fue más pronunciada en los pacientes de Medicare. El hecho de centrarse en los adultos de mayor edad puede hacer que estén infrarepresentados los pacientes con válvula aórtica bicúspide, y que estos pacientes tienden a ser operados para practicarles un SAVR a una edad más temprana. Aunque se prevé que la utilización creciente del AVR y la mejora de los resultados hayan comportado también una mejora de los resultados en un grupo más amplio de pacientes en los que es necesario un AVR, esto es algo que no se evaluó de manera directa en nuestro estudio. Además, es posible que los resultados no puedan extenderse a los beneficiarios de Medicare Advantage, que tienden a tener menos comorbilidades y a que estas aumentan en número con el paso del tiempo. Hemos comparado la informa-

ción demográfica de nuestra cohorte con la de la *National Inpatient Sample*, una muestra de las hospitalizaciones de Estados Unidos de ámbito nacional; y la edad, la proporción de mujeres y la distribución de razas fueron similares en los grupos de SAVR y de TAVI, lo cual sugiere que los pacientes de Medicare tenían unas características demográficas similares a las de un grupo de pacientes representativo a nivel nacional (5). Además, ajustamos el riesgo en nuestro modelo para tener en cuenta los posibles cambios en la composición del perfil de comorbilidades, que se sabe que difiere en los beneficiarios del sistema PPS de Medicare respecto a los del plan Medicare Advantage. Los datos de las solicitudes de reembolso no nos permitieron evaluar de manera granular los datos clínicos relativos al AVR, como los de síntomas de presentación, presencia de insuficiencia aórtica o presencia de valvulopatía concomitante. Ello limitó nuestra capacidad de caracterizar el perfil de riesgo de los pacientes por lo que respecta al riesgo predicho de eventos adversos. Aunque el cambio en la forma de codificación durante el período de estudio puede haber influido en los diagnósticos de comorbilidad registrados, es improbable que un evento de intervención importante como el AVR fuera sensible a esos cambios.

CONCLUSIONES

En el plazo de una década tras la introducción del TAVI, el número de adultos de edad avanzada que son tratados con un AVR se incrementó en casi un 60%, mientras que la edad de los pacientes se mantuvo en valores similares, con un ligero aumento del perfil de comorbilidades. Esto se acompañó de una disminución de las tasas de mortalidad, reingresos y destinos del alta distintos del domicilio. Tanto el SAVR como el TAVI se realizaron en pacientes de menor edad y con menos comorbilidades en el transcurso del tiempo. Resulta tranquilizador que el aumento del volumen de TAVI en pacientes con un perfil de menor riesgo no comportara un empeoramiento de los resultados del SAVR, de tal manera que los resultados del conjunto de los AVR continuaron mejorando.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr Mori es estudiante de doctorado en el Programa de Medicina de Investigación de Yale, que cuenta con el apoyo de la subvención del CTSA número UL1 TR001863 del National Center for Advancing Translational Science (NCATS), que forma parte de los National Institutes of Health (NIH). El Dr Gupta contó con el apoyo de una subvención de formación de los NIH T32 HL007854. El contenido de este artículo es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente la opinión oficial de los NIH. El Dr Gupta ha recibido pagos de la Arnold & Porter Law Firm por trabajos relacionados con el litigio del clopidogrel de Sanofi, así como de la Ben C. Martin Law Firm por trabajos relacionados con un litigio del filtro IVC; posee acciones de Heartbeat Health, Inc; y ha recibido pagos por consultoría de Edwards Lifesciences. El Dr Vahl ha recibido financiación para su centro de Boston Scientific, Edwards Lifesciences, JenaValve, Medtronic y Siemens Healthineers; y ha recibido pagos personales por consultoría de Abbott Vascular, Boston Scientific y Siemens Healthineers. El Dr Kirtane ha recibido financiación para su centro de Medtronic, Boston Scientific, Abbott Vascular, Abiomed, CSI, CathWorks, Siemens, Philips y ReCor Medical; ha recibido pagos realizados a la Columbia University y/o la Cardiovascular Research Foundation por conferencias y/o consultoría; ha sido consultor de Neurotronic; y ha recibido pagos por gastos de viaje/manutención de Medtronic, Boston Scientific, Abbott Vascular, Abiomed, CSI, CathWorks, Siemens, Philips, ReCor Medical, Chiesi, OpSens, Zoll y Regeneron. El Dr Leon es un médico fundador inicial y tiene una relación de accionista (< 1% de la compañía) de Mitralign. El Dr Kodali y ha recibido honorarios por consultoría de Admedus, Dura Biotech, y TriCares; posee acciones de Dura Biotech, MicroInterventional Devices, Thubrikar Aortic Valve Inc,

Supira, Admedus, TriFlo, y Adona; y ha recibido financiación institucional para investigación de Edwards Lifesciences, Medtronic, Abbott Vascular, Boston Scientific y JenaValve. El Dr. Krumholz, en los últimos 3 años ha recibido pagos por gastos y/o pagos personales de UnitedHealth, IBM Watson Health, Element Science, Aetna, Facebook, Massachusetts Medical Society, the Siegfried and Jensen Law Firm, Arnold and Porter Law Firm, Martin/Baughman Law Firm, F-Prime, y el National Center for Cardiovascular Diseases de Beijing; es cofundador de Refactor Health y HugoHealth; y ha recibido subvenciones y/o contratos de los Centers for Medicare & Medicaid Services, Medtronic, Food and Drug Administration de Estados Unidos, Johnson & Johnson, Foundation for a Smoke-Free World, State of Connecticut Department of Public Health, Agency for Healthcare Research and Quality, National Institutes of Health, American Heart Association, y el Shenzhen Center for Health Information. 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 Harlan M. Krumholz, Center for Outcomes Research and Evaluation (CORE), 195 Church Street 5th floor, New Haven, Connecticut 06510, Estados Unidos. Correo electrónico: harlan.krumholz@yale.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

BASADA EN SISTEMAS: La introducción del TAVI comportó un aumento de cerca de un 60% en el total de intervenciones de AVR en los adultos de edad avanzada entre 2012 y 2019. El uso creciente del TAVI en pacientes con perfiles de riesgo inferiores no comportó un empeoramiento de los resultados del SAVR, de tal manera que la supervivencia global a 1 año en los pacientes tratados con un AVR continuó mejorando.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: La rápida evolución del TAVI y el descenso del volumen de intervenciones de SAVR requieren un seguimiento continuado para asegurar que tanto el SAVR como el TAVI continúen siendo opciones de tratamiento seguras en los pacientes de edad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-2198.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2016;375:1609-1620.
- Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, et al. STS-ACC TVT Registry of transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2492-2516.
- 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.
- Alkhouli M, Alqahtani F, Ziada KM, Aljohani S, Holmes DR, Mathew V. Contemporary trends in the management of aortic stenosis in the USA. *Eur Heart J.* 2020;41:921-928.
- Kundi H, Strom JB, Valsdottir LR, et al. Trends in isolated surgical aortic valve replacement according to hospital-based transcatheter aortic valve replacement volumes. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2018;11:2148-2156.
- Mori M, Bin Mahmood SU, Geirsson A, et al. Trends in volume and risk profiles of patients undergoing isolated surgical and transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93:E337-E342.

8. Goldsweig AM, Tak HJ, Chen LW, et al. The evolving management of aortic valve disease: 5-year trends in SAVR, TAVR, and medical therapy. *Am J Cardiol.* 2019;124:763-771.
9. Kundi H, Cohen DJ, Strom JB, et al. Trends in isolated aortic valve replacement in the United States in the early phase of expansion of TAVR. *Int J Cardiol.* 2019;292:68-72.
10. Grover FL, Vemulapalli S, Carroll JD, et al. 2016 annual report of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1215-1230.
11. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med.* 1985;312:1604-1608.
12. D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database: 2018 update on outcomes and quality. *Ann Thorac Surg.* 2018;105:15-23.
13. Arnold SV, O'Brien SM, Vemulapalli S, et al. Inclusion of functional status measures in the risk adjustment of 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement: a report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2018;11:581-589.
14. Culler SD, Cohen DJ, Brown PP, et al. Trends in aortic valve replacement procedures between 2009 and 2015: has transcatheter aortic valve replacement made a difference? *Ann Thorac Surg.* 2018;105:1137-1143.
15. Arora S, Strassle PD, Kolte D, et al. Length of stay and discharge disposition after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in the United States. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11: e006929.
16. Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. Assessing surrogacy of data sources for institutional comparisons. *Health Serv Outcomes Res Methodol.* 2007;7:79-96.
17. Krumholz HM, Wang Y, Mattera JA, et al. An administrative claims model suitable for profiling hospital performance based on 30-day mortality rates among patients with an acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;113:1683-1692.
18. Krumholz HM, Wang Y, Mattera JA, et al. An administrative claims model suitable for profiling hospital performance based on 30-day mortality rates among patients with heart failure. *Circulation.* 2006;113:1693-1701.
19. Fine J, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496-509.
20. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* 2007;4:e296.
21. Sedrakyan A, Dhruva SS, Sun T, Mao J, Gaudino MFL, Redberg RF. Trends in use of transcatheter aortic valve replacement by age. *JAMA.* 2018;320:598-600.
22. 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(4):450-500. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.035>
23. Guduguntla V, Syrjamaki JD, Ellimoottil C, et al. Drivers of payment variation in 90-day coronary artery bypass grafting episodes. *JAMA Surg.* 2018;153:14-19.
24. Thompson MP, Yost ML, Syrjamaki JD, et al. Sources of hospital variation in postacute care spending after cardiac surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13:e006449.
25. Mori M, Bin Mahmood SU, Zhuo H, et al. Persistence of risk of death after hospital discharge to locations other than home after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(2):528-535.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.079>
26. Fried TR, Tinetti ME, Iannone L, O'Leary JR, Towle V, Van Ness PH. Health outcome prioritization as a tool for decision making among older persons with multiple chronic conditions. *Arch Intern Med.* 2011;171:1854-1856.
27. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:451-458.

PALABRAS CLAVE distribuciones de alta, adultos de edad avanzada, implante percutáneo de válvula aórtica, reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica, tendencia

APÉNDICE Puede consultarse una figura y tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Fausto Heredia
Villacreses

La TAVR en el contexto de valvulopatía aórtica: ¿Qué rol ha tomado en los últimos años?

Fausto Heredia Villacreses, MD ^a, Pablo Quinde Moncayo, MD ^b, Carlos Miguel Fava, MD ^c, Pablo Iomini, MD ^d

A lo largo de los últimos 10 años, se ha visto un extraordinario avance en el reemplazo de válvula aórtica (AVR, de *Aortic Valve Replacement*), gracias al desarrollo de una técnica descrita como *disruptiva y sin precedentes* (1): el reemplazo transcatóter de válvula aórtica (TAVR, de *Transcatheter Aortic Valve Replacement*) (1). Esta técnica surge como alternativa a la técnica convencional de reemplazo quirúrgico (SAVR, de *Surgical Aortic Valve Replacement*). Desde la presentación, en 2002, del primer caso de TAVR por Cribier y colaboradores (2), hasta la actualidad, se han logrado grandes avances tecnológicos en la implementación de esta técnica (2,3). Siendo, en un principio, aprobada en 2011 como exclusiva para pacientes con contraindicación quirúrgica, la técnica fue abriéndose cada vez más a un contingente mayor de pacientes. De este modo, en 2014 se aprobó para pacientes de alto riesgo, en 2016 para pacientes de riesgo intermedio, y en 2019 para pacientes de riesgo bajo (1).

Esta realidad ha podido comprobarse empíricamente en el abrumador estudio de Mori y colaboradores (4), publicado en 2021. En el mismo, se evidenció cómo la técnica ha logrado crecer e imponer su lugar a la hora de escoger la mejor estrategia terapéutica de la valvulopatía aórtica. En este trabajo, los autores analizaron una población de pacientes beneficiarios de Medicare que fueron sometidos a TAVR y SAVR entre 2012 y 2019. Las variables estudiadas fueron el volumen de casos, aspectos demográficos (edad, sexo, etnia), las comorbilidades presentes, la mortalidad a 1 año, y las altas postratamiento. Se recopiló información de un total de 402,671 pacientes sometidos a AVR, de los cuales 181,359 fue por TAVR, y 221,312 por SAVR. Se observó que, de cada 100,000 beneficiarios por año, la cantidad de AVR realizadas aumentó

de 107 a 156. Las TAVR también se incrementaron de 19 a 101. Llamativamente, las SAVR disminuyeron, pasando de 88 a 54 (4). Estos hallazgos reflejan una tendencia creciente que, en los últimos años, se ha estado observando respecto a la TAVR, en cierto modo ya vaticinada por muchos trabajos que, en forma progresiva, han ido aportando evidencia contundente.

Los beneficios de esta estrategia terapéutica fueron observados hace ya más de una década en estudios como, por ejemplo, el PARTNER Study (5,6) (2011) donde se evaluó la eficacia y seguridad de la TAVR en pacientes que no eran candidatos para SAVR. Otro estudio, el Core-Valve U.S. Pivotal High (7) (2018) comparó ambas técnicas, estudiando las consecuencias en el mediano plazo.

Estos hallazgos alentaron a la realización de otros dos estudios aleatorizados, el SURTAVI (8) (2016), y el PARTNER 2 (9) (2020). Ambos demostraron que la tasa de muerte o ictus incapacitante fue similar tanto para el grupo tratado con SAVR como para el tratado con TAVR. Empero, este último grupo presentó menor tasa de sangrado, insuficiencia renal aguda y fibrilación auricular, aunque mayor incidencia de regurgitación paravalvular (similar en casos moderados o importantes), necesidad de marcapasos definitivo y complicaciones del acceso vascular. Además, se demostró que cuando el TAVR no se realizaba por acceso femoral presentaba mayor incidencia de muerte, ictus o rehospitalización (9). Thourani y colaboradores (10) compararon los datos obtenidos del PARTNER 2 y del SAPIEN 3, demostrando la superioridad del TAVR por acceso femoral sobre la SAVR. Vale remarcar que, en el estudio antes citado, correspondiente a la actualidad, Mori y colaboradores (4) observaron también una abrumadora reducción de la mortalidad en las AVR realizadas: la mortalidad a 1 año por AVR se redujo de un

^aCardioangiólogo Intervencionista – Hemodinamista, Presidente CardioHeredia S.A.; ^bCardioangiólogo Intervencionista – Hemodinamista, Latino Clínica; ^cCardioangiólogo Intervencionista – Hemodinamista, Fundación Favaloro; ^dUniversidad de Buenos Aires (UBA) – Hospital Dr. Prof. Alejandro Posadas.

11.6% a un 9.4%, por TAVR de 18% a 10.3%, y para SAVR de 10.2% a 8.3% (4).

Más adelante se realizaron dos estudios randomizados importantes sobre grupos de pacientes de bajo riesgo. Uno de ellos, el PARTNER 3 (11), con válvulas balón-expandibles, y el otro, el EVOLUT LOW RISK (12), con válvula autoexpandible. La presencia de regurgitación moderada o importante fue similar, pero hubo mayor presencia de regurgitación leve y de necesidad de marcapaso definitivo en las válvulas autoexpandibles, no siendo así en el caso de las válvulas con balón expandible.

Respecto a la durabilidad a largo plazo, los autores del estudio NOTION (13) (2019) realizaron un seguimiento de 6 años a pacientes con válvulas autoexpandibles de primera generación. El estudio demostró que el deterioro estructural fue mayor en las válvulas implantadas quirúrgicamente que mediante TAVR.

A pesar de estos datos positivos, la técnica de TAVR no está aún exenta de efectos adversos. Uno de los problemas que aún sigue afectando los resultados es la necesidad de implantación de marcapasos permanente debido a efectos lesivos de la intervención sobre el sistema de conducción cardíaco, particularmente a nivel del haz de His. Con el fin de evitar este efecto adverso, se ha desarrollado la estrategia de Implante Alto o *Cups Overlapping*. Mendiz y colaboradores (14) compararon esta estrategia con la técnica convencional. Notaron que hubo una necesidad de marcapaso definitivo en el 6.4% y 11.8% de los casos, respectivamente.

Mack y colaboradores (15) efectuaron en 2013 un registro nacional en el que se recogía la experiencia con la TAVR en Estados Unidos, determinando que entre los pacientes que lo recibieron, el éxito de la implantación del dispositivo se alcanzó en el 92 %, la tasa de mortalidad hospitalaria general fue del 5.5 % y la presencia de accidente cerebrovascular fue del 2.0 % (15).

Todos estos datos parecen indicar que la TAVR está próxima a convertirse en el tratamiento estándar para casi todos los pacientes con estenosis aórtica grave, aunque en la actualidad la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección en la mayoría de las veces (16). Las indicaciones precisas para realizar una u otra estrategia no deberían basarse en el riesgo quirúrgico, sino en nuevos conceptos que incluyan la edad, la accesibilidad económica, las variantes y limitantes estructurales con respecto a la anatomía, o las comorbilidades, entre otras variables (16).

Zhou y colaboradores (17) compararon TAVR con SAVR, y observaron que ambas mostraron tasas similares de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos mayores. TAVR presentó menor incidencia de lesión renal aguda y fibrilación auricular de nueva aparición, pero un aumento de complicaciones vasculares mayores e implante de marcapasos permanente. Por esto, la idoneidad

del TAVR para pacientes con riesgo bajo a intermedio continúa siendo sujeto de debate (17). En concordancia a lo anterior, un artículo publicado por Yerasi y colaboradores (18) hace énfasis acerca de la aprobación para el uso del TAVR en todos los perfiles de riesgo quirúrgico independientemente de su edad, pero cabe resaltar que en los diferentes ensayos publicados la población de riesgo bajo e intermedio tenían 70 años, y los de alto riesgo 80 años, por lo que nunca se ha estudiado de manera sistemática en pacientes jóvenes menores de 65 años (18).

En este sentido, el artículo de Mori y colaboradores (4) arroja datos interesantes: el promedio de edad cambió de 77 +/- 7 y 78 +/- 8 años para todas las AVR, mientras que disminuyó de 83 +/- 7 para los pacientes tratados con TAVR, y de 76 +/- 7 a 73 +/-6 años para las SAVR. Esto resulta un aspecto profundamente transformador, ya que muestra un incremento del uso de esta técnica en pacientes cada vez más jóvenes, con resultados alentadores (4). De hecho, los autores concluyen que el advenimiento de la TAVR ha derivado a un incremento del 60% en la realización de AVR en pacientes mayores. Esto resulta, en palabras de los autores, una *tendencia tranquilizadora* (4). En efecto, el hecho de que la técnica haya avanzado enormemente, reduciendo los riesgos intra y post operatorios, y convirtiéndose en una estrategia de bajo riesgo, la ha convertido en una alternativa posible de ser empleada en una gran cantidad de pacientes, entre ellos pacientes añosos y de bajo riesgo.

Esta estrategia terapéutica cobra importancia en aquellos pacientes con otras comorbilidades, ya que muchas veces la resolución de su valvulopatía condiciona el tratamiento de la enfermedad de base. Tal es el caso de los pacientes oncológicos, en quienes la realización de una cirugía implica un mayor tiempo para comenzar con el tratamiento de su enfermedad de base. Particularmente en este grupo, la TAVR demostró disminuir el tiempo para comenzar el tratamiento oncológico (19), así como en pacientes hepatópatas de ser sometidos a trasplante (20). En ambos casos esta estrategia ha demostrado resultados alentadores, si bien no contamos con grandes series o estudios randomizados (21). En efecto, Mori y colaboradores (4) observaron que el porcentaje de pacientes sometidos a AVR que fueron externados en el corto plazo se incrementó del 24.2% al 54.7%, habiendo sido la mayoría de estos tratados con TAVR. Esto avalaría el uso de la técnica en pacientes que requieran una pronta recuperación para iniciar o continuar con su tratamiento.

Otro aspecto relacionado con la efectividad de la TAVR es el problema de la insuficiencia aórtica post tratamiento. Si bien las válvulas aórticas percutáneas han sido desarrolladas para la enfermedad estenótica con calcificación, la insuficiencia aórtica es uno de los desafíos actuales. La presencia de un anillo valvular calcificado dificultaría la fijación de la válvula, con el riesgo de que el implante se

desplace hacia el ventrículo izquierdo. Las investigaciones actuales al respecto muestran resultados alentadores (22,23).

Puede concluirse que la TAVR es un procedimiento que ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes pertenecientes a diferentes grupos de riesgo. Constituye, además, una estrategia válida en pacientes que presentan patologías severas que se acompañan de valvulopatía aórtica, ya que disminuye los días de internación (4) y favorece a que el tratamiento adecuado de sus enfermedades de base se inicie en forma rápida (19-21). El avance de las tecnologías, así como el incremento de la

experiencia por parte del equipo sanitario, permitirá reducir aún más las complicaciones post intervención, la mortalidad y el tiempo de internación, logrando implementar la técnica en un mayor contingente de pacientes, cada vez a menores edades, y con menor riesgo quirúrgico. Es por esto que los resultados de Mori y colaboradores (4) arrojan un panorama esperanzador, constituyendo, empero, sólo un punto de partida. La cardiología intervencionista se orienta favorablemente hacia el horizonte de una TAVR más accesible y beneficiosa. Sólo cabe preguntarnos: ¿Qué nuevos avances nos depararán las futuras investigaciones en esta técnica?

BIBLIOGRAFÍA

- Vemulapalli S, Thourani VH. Aortic Valve Replacement and Patient-Centered Implementation: To Boldly Go Where No Device Has Gone Before. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(22):2173-2176. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.856.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8. DOI: 10.1161/01.cir.0000047200.
- Cribier AG. The Odyssey of TAVR from concept to clinical reality. *Tex Heart Inst J*. 2014;41(2):125-130. DOI:10.14503/THIJ-14-4137
- Mori M, Gupta A, Wang Y et al. Trends in Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement Among Older Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78(22):2161-2172. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.855.
- Leon MB, Smith CR, Mack M et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010; 363(17):1597-607. DOI: 10.1056/NEJMoa1008232.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011; 364(23):2187-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1103510.
- Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ et al. CoreValve U.S. Pivotal High Risk Trial Clinical Investigators. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 4; 72(22): 2687 - 2696. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2146.
- M. J. Reardon, N.M. Van Mieghem, J.J. Popma, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374:1609-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1700456.
- R.R. Makkar, V.H. Thourani, M.J. Mack, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020; 382:799-809. DOI: 10.1056/NEJMoa1910555
- Thourani VH, Kodali S, Makkar RR et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *LANCET* 387, 10034: 2218-2225. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30073-3.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380:1695-1705. DOI: 10.1056/NEJMoa1814052.
- Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380:1706-1715. DOI: 10.1056/NEJMoa1816885.
- Søndergaard L, Ihlemann N, Capodanno D et al. Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:546-53. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.083.
- Mendiz OA, Noc M, Fava CM et al. Impact of Cusp-Overlap View for TAVR with Self-Expandable Valves on 30-Day Conduction Disturbances. *J Interv Cardiol* 2021, ID 9991528, DOI: 10.1155/2021/9991528.
- Mack MJ, Brennan JM, Brindis R et al. STS/ACC TVT Registry. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA*. 2013; 310(19):2069-77. DOI: 10.1001/jama.2013.282043.
- Palasa TKR, Ruiz CE. Transcatheter Aortic Valve Replacement for All-comers With Severe Aortic Stenosis: Could It Become a Reality? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018; 71(3):141-145. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rec.2017.09.014.
- Zhou Y, Wang Y, Wu Y, Zhu J. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low to intermediate risk patients: A meta-analysis of randomized and observational studies. *Int J Cardiol*. 2017; 228: 723-728. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.262.
- Yerasi C, Rogers T, Forrestal BJ et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Young, Low-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021; 14(11):1169-1180. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.03.058.
- Schechter M, Balanescu DV, Donisan T et al. An update on the management and outcomes of cancer patients with severe aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;1-8. DOI: 10.1002/ccd.28052
- Tirado-Conte G, Rodés-Cabau J, Rodríguez-Olivares R et al. Clinical Outcomes and Prognosis Markers of Patients With Liver Disease Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement A Propensity Score-Matched Analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018; 11:e005727. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005727
- Bendary A, Ramzy A, Bendary M et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and active cancer: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2020;7:e001131. DOI:10.1136/openhrt-2019-001131
- Stachon P, Kaier K, Heidt T et al. Nationwide outcomes of aortic valve replacement for pure aortic regurgitation in Germany 2008-2015. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;1-7. DOI: 10.1002/ccd.28361
- Franzone A, Piccolo R, Siontis GCM et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement for the Treatment of Pure Native Aortic Valve Regurgitation. A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016; 9 (22) 2308-2317. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.08.049

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Complicaciones cardiovasculares del bloqueo de conducción interauricular



Revisión de actualización de JACC

David A. Power, MD,^a Joshua Lampert, MD,^a Anton Camaj, MD,^a Solomon W. Bienstock, MD,^a Nikola Kocovic, MD,^a Antoni Bayes-Genis, MD, PhD,^b Marc A. Miller, MD,^a Antoni Bayés-de-Luna, MD, PhD,^c Valentin Fuster, MD, PhD^{a,d}

RESUMEN

El bloqueo interauricular (BIA) es un patrón electrocardiográfico que describe un retraso en la conducción entre la aurícula derecha y la izquierda. El BIA se clasifica en 3 grados de bloqueo que corresponden a grados distintos de reducción de la conducción en la región del haz de Bachmann. Aunque inicialmente se consideró que era de naturaleza benigna, determinados subgrupos específicos de BIA se han asociado a arritmias auriculares, aumento del riesgo de ictus tromboembólico, deterioro cognitivo y mortalidad. Al sustanciarse las relaciones fisiopatológicas entre el BIA y el ictus, la investigación se ha centrado ahora en el posible beneficio de la detección precoz, las exploraciones de imagen auriculares, la modificación de los factores de riesgo cardiovascular, la farmacoterapia antiarrítmica y la prevención del ictus mediante anticoagulación oral. Esta revisión presenta una perspectiva general actual de la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del BIA, haciendo con especial referencia a las perspectivas futuras. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1199-1211) © 2022 American College of Cardiology Foundation.

La función normal de la aurícula izquierda (AI) depende de una compleja interrelación entre factores anatómicos, electrofisiológicos y hemodinámicos. Las alteraciones de la función mecánica de la aurícula izquierda pueden predisponer a arritmias auriculares, como la fibrilación auricular (FA) y el aleteo (*flutter*) auricular, con lo que aumenta el riesgo de formación de trombos e ictus embólico¹. El bloqueo interauricular (BIA) es un patrón electrocardiográfico bien definido que describe un retraso de la conducción entre la aurícula derecha y la izquierda, a través del haz de Bachmann (HB)^{2, 3}. Aunque inicialmente se consideró benigno, el BIA avanzado (BIA-A) ha sido objeto de una atención creciente dada su asociación con el riesgo

tromboembólico y la posible necesidad de anticoagulación^{4, 5}. La introducción de las técnicas de diagnóstico por la imagen funcionales y anatómicas contemporáneas, además del mapeo electrocardiográfico invasivo, ha mejorado drásticamente nuestro conocimiento de la fisiopatología dinámica que se asocia al BIA^{6, 7}. Presentamos aquí una revisión contemporánea del diagnóstico, fisiopatología, epidemiología, forma de presentación clínica, tratamiento y futuras perspectivas en cuanto al BIA.

DIAGNÓSTICO Y FISIOPATOLOGÍA

La conducción sinoauricular normal va de la aurícula derecha a la izquierda y se refleja en la onda P en el electro-



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

^a The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^b Instituto del Corazón, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España; ^c Fundación de Investigación Cardiovascular, Programa Cardiovascular ICCV, Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, España; y ^d Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, España.

Jagmeet Singh, MD, PhD, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo. Javed Butler, MD, PhD, ha actuado como 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 3 de enero de 2022; aceptado el 25 de enero de 2022.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

AAI	= agrandamiento auricular izquierdo
ACO	= anticoagulación oral
AI	= aurícula izquierda
AOS	= apnea obstructiva durante el sueño
AV	= auriculoventricular
BIA	= bloqueo interauricular
BIA-A	= bloqueo interauricular avanzado
BIA-P	= bloqueo interauricular parcial
CPAP	= presión de vías aéreas positiva continua
CRM	= cardi resonancia magnética
FA	= fibrilación auricular
HB	= haz de Bachmann
IEOI	= ictus embólico de origen indeterminado
MAF	= miocardiopatía auricular fibrótica
TAVI	= implante percutáneo de válvula aórtica

cardiograma de superficie. El grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud y la *International Society and Federation of Cardiology* definió la duración normal de la onda P como inferior a 110 ms⁸. Más recientemente, una declaración de consenso patrocinada por la *International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology* ha definido la duración normal de la onda P como inferior a 120 ms⁹. Este intervalo indica el tiempo normal de tránsito de un impulso eléctrico generado en el nódulo sinusal para pasar de la aurícula derecha a la izquierda y el nódulo auriculoventricular (AV). Así pues, todo retraso en la conducción auricular se manifiesta en una duración de la onda P ≥ 120 ms y se clasifica patológicamente como un BIA. Por lo que respecta a las estructuras macroanatómicas, el retraso en la transición eléctrica puede deberse a una alteración de la conducción en la región de Bachmann pero también en las fibras sinusales coronarias, en la fosa oval o cerca de las venas pulmonares derechas^{10, 11}.

Se cree que el BIA se produce a través de un bloqueo parcial o completo del HB, que es un haz muscular formado por fibras miocárdicas alineadas en paralelo. Se considera que el HB es la vía predominante de conducción eléctrica entre el nódulo sinusal y las aurículas^{12, 13}. Al igual que el bloqueo AV, el BIA se ha clasificado en varios grados de bloqueo. Es importante señalar que el BIA puede pasar a menudo inadvertido porque la onda P sea pequeña y resulte difícil detectar anomalías en el electrocardiograma de superficie. Además, hay un cierto desconocimiento de esta entidad clínica¹⁴.

En la **tabla 1** se presentan los criterios electrocardiográficos del BIA. El BIA parcial (BIA-P), también denominado BIA de primer grado, se manifiesta por una duración de la onda P ≥ 120 ms en el electrocardiograma de superficie. El BIA-A, o BIA de tercer grado, se define por una duración de la onda P ≥ 120 ms con una configuración bifásica de la onda P en las derivaciones de las extremidades inferiores (II, III y aVF). El BIA intermitente, también denominado BIA de segundo grado, describe una fase intermedia del BIA, con transiciones variables entre la normalidad y el BIA-P o el BIA-A en un mismo electrocardiograma de superficie o al repetirlo. El BIA intermitente puede considerarse un tipo de manifestación del BIA dependiente de la frecuencia⁹. En el BIA-A, la configuración bifásica en las derivaciones II, III y aVF se produce debido a que el impulso sinusal es bloqueado por completo en el HB y, por consiguiente, la aurícula izquierda se despolariza de forma retrógrada a partir de las zonas próximas al nódulo AV y el seno coronario¹⁵⁻¹⁷. Existen patrones atípicos del BIA-A debidos a cambios en la configuración bifásica de la onda P,

PUNTOS CLAVE

- El bloqueo interauricular puede clasificarse como parcial (duración de la onda P ≥ 120 ms), intermitente (aparición y desaparición en un período de tiempo breve) o avanzado (duración de la onda P ≥ 120 ms con una morfología de la onda P bifásica en las derivaciones inferiores).
- El bloqueo interauricular es frecuente, aumenta con la edad y se asocia a la cardiopatía isquémica, la hipertensión y la apnea durante el sueño.
- El bloqueo interauricular avanzado en concreto es un factor de riesgo para la aparición de la fibrilación auricular, el ictus isquémico durante el ritmo sinusal, el deterioro cognitivo y la muerte.

pero siempre con una inflexión final negativa de la onda P en la derivación aVF¹⁸.

En modelos animales se ha observado anteriormente una prolongación de la onda P tras causar experimentalmente una lesión del HB seccionando el haz o congelándolo con hielo¹⁹. Además, al estimular las aurículas desde la aurícula izquierda en vez de a partir del nódulo sinoauricular, las lesiones del HB no tuvieron ningún efecto significativo en la duración, polaridad o configuración de la onda P²⁰. En la ecocardiografía puede observarse una disociación interauricular completa, en la que las aurículas izquierda y derecha muestran una actividad eléctrica independiente, pero esto rara vez se observa si no ha habido una ablación quirúrgica o percutánea previa²¹ (**figura 1**).

Los estudios histológicos han identificado la fibrosis auricular como sustrato anatomopatológico del BIA. Sin embargo, no se ha documentado una fibrosis aislada del HB²². De hecho, es muy frecuente que la miocardiopatía auricular fibrótica (MAF) sea el sustrato anatómico tanto de la FA como del BIA-A^{23, 24}. El mejor método no invasivo de detectar la MAF es la cardi resonancia magnética (CRM)²⁵. Sin embargo, el empleo de la CRM para la detección de la MAF no está generalizado, debido probablemente al elevado coste y las opciones de tratamiento poco claras en los pacientes con BIA. En la ecocardiografía transtorácica, la evidencia disponible indica que la disminución del *strain* (deformación) de la AI que se detecta mediante *speckle tracking* (rastreo de marcas) es un marcador indirecto de la fibrosis de la AI²⁶. En general, los electrocardiogramas de superficie proporcionan un

indicador indirecto más barato, rápido y accesible para detectar la disminución del *strain* de la AI²⁷.

Un aspecto crucial es que el BIA-A y la FA pueden considerarse dos extremos opuestos del espectro fibrótico. La fibrosis es el substrato anatómico tanto del BIA como de la FA. El BIA-A es también con frecuencia un precursor inmediato de la FA²⁷. La MAF suele ser el substrato anatomopatológico de ambos trastornos, y tanto la FA como el BIA-A inducen un remodelado auricular; un aumento de la fibrosis auricular y pueden desencadenar la cascada trombogénica. Hay diversos mecanismos que producen una fibrosis miocárdica de las aurículas y el HB, como la isquemia macro o microvascular; la insuficiencia cardiaca, la miocardiopatía infiltrativa y otros muchos trastornos cardiovasculares²⁸. Con el tiempo, la arquitectura del tejido miocárdico fibroso pasa a ser heterogénea, con lo que afecta a la conducción intercelular, aumentando la anisotropía, y contribuyendo a retardar la conducción^{29,30}; esta creación de un bloqueo funcional y estructural produce un substrato arritmógeno³¹. A nivel celular, el BIA se asocia a un remodelado estructural del miocardio auricular, engrosamiento endomisial, edema intracelular y proliferación de fibroblastos³². El BIA está también estrechamente relacionado con el agrandamiento de la AI (AAI), aunque se reconoce que se trata de dos entidades distintas electrocardiográficamente. A pesar de ello, el AAI muestra una intensa asociación con el BIA, de tal manera que un 50%-90% de los pacientes que cumplen los criterios electrocardiográficos de un BIA-P muestran un AAI³³.

Existe una considerable controversia respecto a si las anomalías estructurales que se observan en las arritmias auriculares, y en particular en la FA, son una causa o una consecuencia de la disfunción auricular³⁴. Hay estudios que sugieren una relación molecular y fisiopatológica entre la disfunción diastólica y el remodelado electromecánico de la aurícula izquierda; sin embargo, no está claro cuál de estos procesos es el primero y cuál el último; es probable que la respuesta esté en un mecanismo cíclico o bidireccional³⁵. En raras ocasiones, la causa del bloqueo no es una MAF, como ocurre cuando hay un tumor auricular que bloquea el HB. En estos casos, la onda P es bifásica, pero su duración puede ser inferior a 120 ms (patrón de BIA atípico)³⁶. Es de destacar que, aunque la duración y la configuración de la onda P son los 2 parámetros que definen el BIA, hay también otros índices de la onda P, como el voltaje, el eje y las fuerzas terminales de la onda P, que se han considerado factores de riesgo para la FA y el ictus^{37,38}. Es posible que estos índices de la onda P describan un bloqueo intraauricular (es decir, en el interior de la aurícula izquierda) y no un BIA (tabla 2).

La presencia anatomopatológica de una fibrosis pauricular se asocia a numerosos signos electrocardiográficos, a muchos de los cuales se han atribuido los

TABLA 1. Clasificación del bloqueo interauricular (2012)

Clasificación simplificada	Grado de bloqueo	Definición	Signos asociados
BIA parcial	Primero	Duración de la onda P \geq 120 ms	Positiva, configuración generalmente bimodal en las derivaciones I, II, III y aVF y configuración bifásica normal en la derivación V ₁
BIA intermitente	Segundo	Grado de bloqueo variable en el mismo registro de ECG (alternancia entre primer grado y tercer grado)	Pueden aparecer cambios en la configuración de la onda P tras una pausa inducida por un latido prematuro
BIA avanzado	Tercero	Duración de la onda P \geq 120 ms y configuración bifásica en las derivaciones inferiores (II, III y aVF)	Hay algunos patrones atípicos: 1) según la duración, onda P < 120 ms; y 2) según la configuración, la onda P no es bifásica en las 3 derivaciones inferiores

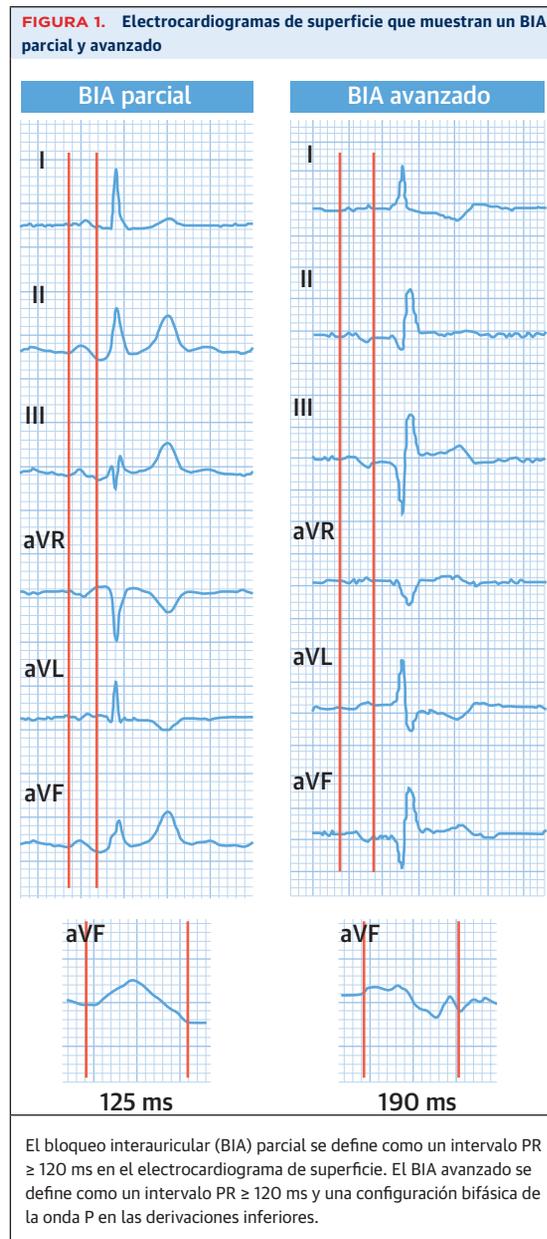
Datos de Bayés de Luna et al.⁹

ECG = electrocardiograma; BIA = bloqueo interauricular; AI = aurícula izquierda.

índices de la onda P. Los índices de la onda P se dan también probablemente en todo un espectro que describe la gravedad creciente de la fibrosis de la AI. Por ejemplo, anteriormente se validó que el eje de la onda P era una medida útil en las calculadoras clásicas del riesgo de ictus en los pacientes con FA. La dispersión de la onda P, definida como la diferencia entre la duración máxima y la duración mínima de la onda P, se consideró anteriormente un factor predictivo de la FA paroxística. De forma análoga, una dispersión de la onda P > 40 ms y una fuerza terminal de la onda P en la derivación V₁ < 0,04 ms han predicho la recurrencia de la FA después de un aislamiento de venas pulmonares en pacientes con FA paroxística. Considerado en conjunto, existe un cierto solapamiento entre el retraso de la conducción interauricular (BIA) y el retraso de la conducción intraauricular. Sin embargo, en estudios relacionados se ha observado que la duración de la onda P (BIA) es el factor específico muscular más sensible en la predicción electrocardiográfica de la FA. La duración de la onda P es también el índice de la onda P más accesible y fácil de medir por parte de los clínicos en la electrocardiografía ordinaria. Además, es el que dispone de una base de evidencia más amplia en relación con la FA y con el ictus. No obstante, es importante tener en cuenta otros índices de la onda P alternativos que reflejan el bloqueo intraauricular y no están incluidos en las definiciones del BIA³⁹. Es probable que la relación entre la alteración de la conducción interauricular y la intraauricular se defina plenamente con alguna combinación de índices de la onda P, pero esto es algo que no se ha delimitado aún por completo.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El BIA se observa con frecuencia en la población general, con una prevalencia variable en función de la edad, los factores de riesgo y el grado de bloqueo. El BIA-P se ha exami-



nado anteriormente en una amplia población de atención primaria en el estudio de ECG de Copenhague, en el que un 20% de los participantes presentaron una duración de la onda P ≥ 120 ms. Tanto la prevalencia del BIA-P como la del BIA-A aumentan drásticamente con la edad⁴⁰. Los pacientes de edad > 60 años con un BIA-A tienen un riesgo del 50% de presentar una FA en un plazo de 6 años; en cambio, el riesgo de FA es de tan solo un 10% en los pacientes que no presentan un BIA-A subyacente. En cohortes de personas de menor edad²⁹, se observó la presencia de un BIA en tan solo un 9% de las personas de edad < 35 años y en un 5% de las de edad < 20 años⁴¹.

En un estudio de prevalencia en personas no hospitalizadas de edad > 65 años que estaban en ritmo sinusal se

demonstró una prevalencia del BIA del 59%⁴². Se han evidenciado tasas de BIA igualmente altas (33%-47%) en cohortes tanto de pacientes hospitalizados como de pacientes ambulatorios⁴³⁻⁴⁵. El BIA-A es menos frecuente y se calcula que tiene una prevalencia del 0,1%-0,5% en la población general adulta, con una incidencia de 2,27 por 1000 personas-años⁴⁵. Anteriormente se ha documentado la presencia de un BIA-A en un 9% de los septuagenarios y en un 35% de las personas de más de cien años que están en ritmo sinusal⁴⁶. En el *Framingham Heart Study* se observó también que diversos índices de la onda P estaban correlacionados con el avance de la edad en los adultos mayores sanos sin enfermedad cardiovascular⁴⁷. Desde un punto de vista de salud poblacional, es probable que la prevalencia del BIA aumente como consecuencia del envejecimiento de la población y la mejora de la supervivencia de las personas con comorbilidades cardiovasculares.

Además del avance de la edad, hay multitud de otros factores de riesgo que se han asociado al BIA. Concretamente, se ha descrito que la enfermedad coronaria y la hipertensión son los principales factores de riesgo para la aparición de un BIA⁴⁸. Entre los posibles mecanismos se encuentra la reducción del aporte sanguíneo al HB y a las dos aurículas. La arteria del HB es una rama de la arteria sinoauricular, cuyo origen más frecuente está en la arteria coronaria derecha (figura 2). La afectación de la arteria coronaria derecha muestra una correlación más intensa con el BIA, en comparación con lo que se observa con la aterosclerosis de la descendente anterior izquierda o de la circunfleja izquierda^{49, 50}. Además, anteriormente se ha observado que la isquemia miocárdica inducida por la angioplastia da lugar a un aumento agudo de la duración de la onda P, lo cual respalda la hipótesis de la isquemia⁵¹. Es improbable que una reducción del aporte de sangre al HB sea el mecanismo patológico principal para la producción de un BIA, y es más probable que su aparición sea consecuencia de multitud de mecanismos fibróticos asociados.

No está claro si existe o no una relación causal entre la reducción del flujo sanguíneo destinado al HB y la MAF o si la MAF puede ser consecuencia de secuelas electromecánicas relacionadas con los frentes de onda de colisión en la aurícula izquierda como consecuencia de una conducción retrógrada en la AI⁵². El mapeo auricular ha mostrado potenciales dobles a través de una línea de bloqueo en los pacientes con BIA junto con una activación ascendente (inferomedial) originada en el seno coronario y no a través del tabique interauricular, lo cual puede respaldar esta hipótesis¹⁷. Por último, es posible también que el sistema nervioso autónomo intervenga en la aparición del BIA intermitente. Se han puesto de manifiesto patrones de BIA transitorio en pacientes en hemodiálisis con náuseas y vómitos activos, pero no en los que no los presen-

tan. La competencia entre el tono simpático y el parasimpático puede modular el substrato auricular subyacente, y afectar a la presencia o la gravedad del BIA^{53,54}. Otros factores de riesgo frecuentes son el sexo masculino, la diabetes mellitus, el aumento del índice de masa corporal, las valvulopatías, la apnea obstructiva durante el sueño (AOS), la insuficiencia cardiaca congestiva, la hemodiálisis, la ablación percutánea y la cirugía^{46,49,55}.

FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA Y RIESGO DE FA

La asociación entre el BIA, en especial el BIA-A, y la posterior aparición de arritmias supraventriculares como la FA se ha denominado «síndrome de Bayés»^{9,56,57}. Esta asociación se ha explicado por múltiples factores que interaccionan entre ellos. En primer lugar, el BIA, y en especial el BIA-A, se asocia a la MAF, el AAI, y a factores de riesgo similares para la aparición de una FA. En segundo lugar, el BIA-A crea un entorno ideal para la reentrada, procedente tanto de una inhibición directa de la conducción auricular normal a través del HB como de las alteraciones de la conducción que reducen la longitud de onda en el tejido auricular, dando lugar a un aumento del período refractario. En tercer lugar, el BIA-A se asocia a un aumento de la incidencia de extrasístoles auriculares, que facilita el inicio de la reentrada y la aparición de la FA^{28,58}.

Se ha determinado que el BIA-A es un factor predictivo de la FA en numerosos estados de enfermedad y factores de riesgo, como la edad avanzada, la insuficiencia cardiaca congestiva, las valvulopatías, el síndrome coronario agudo, la amiloidosis cardíaca, la ablación y la cardioversión eléctrica o farmacológica⁵⁹⁻⁶⁴. En los pacientes con insuficiencia cardiaca y sin FA a los que se aplica una terapia de resincronización cardiaca, se ha observado que el BIA-A predice la FA⁶⁵. De igual modo, se ha puesto de manifiesto que los pacientes con miocardiopatía chagásica y un BIA-A presentan una mayor incidencia de FA de nuevo diagnóstico⁶⁶.

Los pacientes con una cardiopatía estructural y un BIA-A concomitante tienen también un riesgo elevado de presentar una FA. Después de un implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) para una estenosis aórtica grave, se observó que el 23% de los pacientes presentaban un BIA-A. En esta cohorte de TAVI, se detectó una FA de nueva aparición en un 43% de los pacientes con BIA-A en comparación con los pacientes sin BIA-A (23%). La presencia de una onda P prolongada (> 130 ms) se asoció también a la FA de nueva aparición en los pacientes a los que se había practicado un TAVI⁶¹. El registro BIT (*Baseline Interatrial Block and Transcatheter Aortic Valve Implantation*) ha ampliado notablemente estas observaciones. Después de > 1 año de seguimiento, se detectó un

TABLA 2. Índices de la onda P

1. Bloqueo interauricular
Parcial: Onda P \geq 120 ms
Avanzado: Onda P \geq 120 ms más onda P bifásica en las derivaciones II, III y aVF
2. Onda P terminal en V ₁
Anormal: 40 ms \times -1 mm = -40 mm \times ms
3. Eje de la onda P
Normal de 0° a +70°
4. Voltaje de onda P
Anormal si es \leq 0,1 mv en derivación I
5. Área de onda P
Anormal si en la derivación II, la semiduración de la onda P \times voltaje de la onda P \geq 4 ms/mV

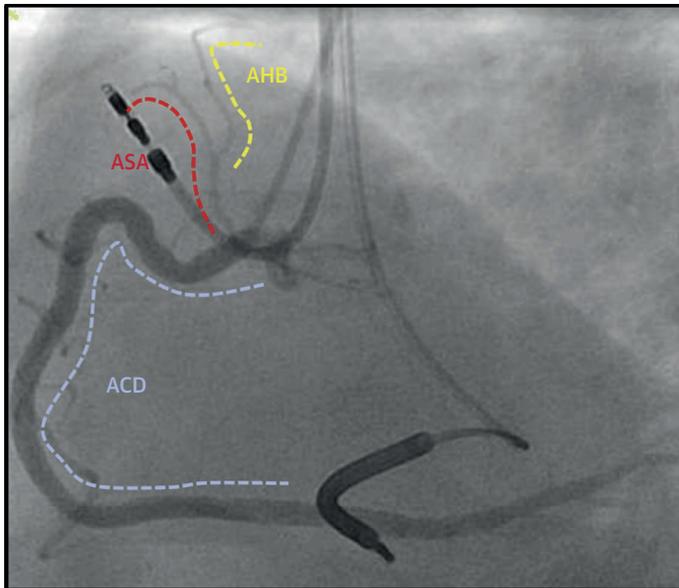
Datos de Luna et al⁶⁴ y Kim et al⁶⁵.

BIA-A en aproximadamente un 12% de los pacientes. En los pacientes tratados con un TAVI, el BIA-A fue un factor predictivo independiente para una variable de valoración combinada formada por la muerte, el ictus y la FA de nueva aparición, durante el seguimiento, y ello se debió principalmente a la mortalidad por cualquier causa⁶⁷.

También se ha examinado la relación entre el BIA y la enfermedad coronaria. En pacientes que presentaban un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, se observó que el BIA era un factor predictivo independiente para la aparición de una FA (55,9% frente a 36,1%; p = 0,021), lo cual respalda el concepto de que el BIA puede ser el resultado de una isquemia auricular persistente y se produce a lo largo de todo un espectro de riesgo con la FA⁶⁰. De igual modo, las exploraciones de angiografía por tomografía computarizada han mostrado cambios estructurales auriculares más importantes y una peor visualización de la región de Bachmann en los pacientes con enfermedad coronaria grave o FA⁶⁸.

Los pacientes sin una FA conocida a los que se practicó una ablación del istmo cavotricuspídeo por un aleteo auricular típico y que presentaban un BIA-A presentaron una tasa de FA de nueva aparición significativamente superior a la de los pacientes sin BIA-A (64,7% frente a 29,4%)⁶⁹. De igual modo, en los pacientes con FA en los que se realizó un aislamiento de venas pulmonares, los que tenían un BIA-A presentaron una tasa de recurrencia de la FA superior a la de los pacientes sin BIA⁷⁰. Por último, el BIA-A se ha asociado también a una mayor recurrencia de la FA después de la cardioversión. Un estudio de pacientes que fueron tratados con éxito mediante una cardioversión farmacológica reveló una tasa de recurrencia de la FA del 90,9% si había un BIA-A, de un 70% en los pacientes sin BIA-P, y de tan solo un 12,5% en los que presentaban una duración normal de la onda P⁶². Tiene interés señalar que la presencia de un AAI no se asoció a una recurrencia de la FA en esta cohorte. Como se ha mencionado antes, esto respalda el concepto de que es probable que la prolongación de la onda P corresponda a

FIGURA 2. Coronariografía de la ACD en la que se muestra la irrigación sanguínea arterial del haz de Bachmann



Se observa la arteria del haz de Bachmann (AHB) (amarillo) que tiene su origen en la bifurcación de la arteria sinoauricular (ASA) (rojo), que a su vez procede de la arteria coronaria derecha (ACD) (azul). Hay también un desfibrilador automático implantable.

un defecto de conducción discreto no necesariamente ligado al AAI⁶².

Es importante señalar que algunos datos de estudios observacionales han puesto en duda la utilidad pronóstica del BIA en determinadas poblaciones de pacientes, como las que presentan una enfermedad renal crónica en estadio 4 o 5⁷¹.

BIA E ICTUS

A lo largo de la última década, el centro de interés se ha desplazado a esclarecer la relación entre el BIA y el riesgo de ictus. Se ha determinado claramente que el BIA, y en especial el BIA-A, es un factor de riesgo para la aparición de una FA^{40, 72}. Sin embargo, el BIA puede ser también un factor de riesgo independiente para la formación de un trombo en la orejuela de la AI y la aparición de un ictus embólico en un paciente en ritmo sinusal. El BIA, a través de las alteraciones patogénicas en la tríada de Virchow, incluida la disociación electromecánica que causa un flujo sanguíneo lento, la hipercoagulabilidad a causa de la MAF subyacente y la modificación de los períodos refractarios auriculares, puede conducir a la formación de un trombo arterial^{22, 73} (figura 3).

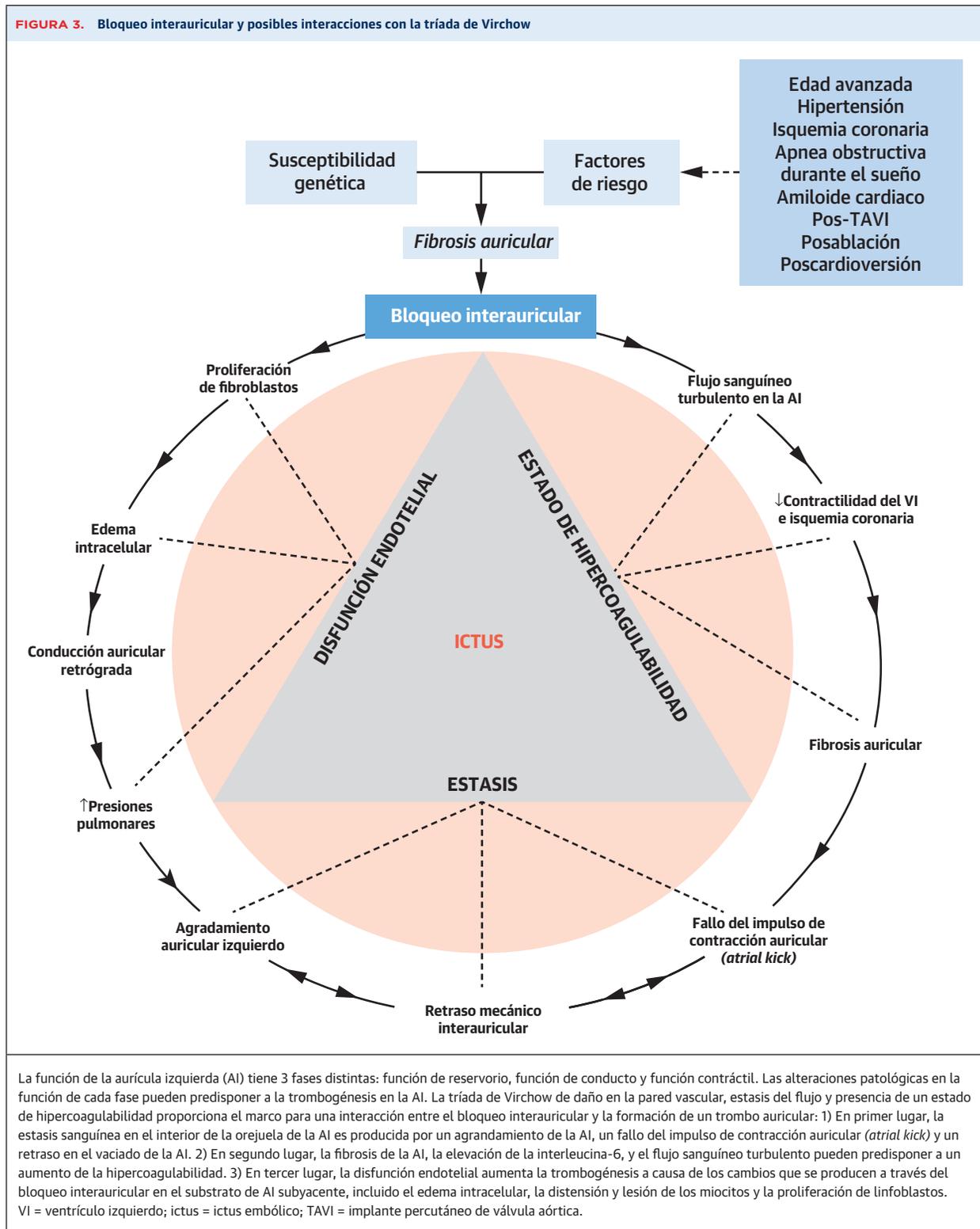
Varios estudios ecocardiográficos han puesto de manifiesto un aumento del tamaño de la AI y una contractilidad auricular lenta en los pacientes con BIA⁹. Se ha demostrado una reducción de los índices de *strain* de la

AI en los pacientes con BIA, lo cual indica posiblemente la presencia de una MAF concomitante⁷⁴. Una base de datos francesa de pacientes con amiloidosis cardíaca ha evidenciado la existencia de una asociación significativa entre la amiloidosis cardíaca y el retraso mecánico interauricular, definido como la diferencia de tiempo entre las dos aurículas. El retraso mecánico interauricular mostró una asociación intensa con un peor pronóstico clínico y unas tasas inferiores de supervivencia sin eventos⁶³. En otros estudios se ha observado una asociación entre la extrasístola auricular y el ictus isquémico⁷⁵, por lo que es plausible que el BIA-A constituya un substrato necesario para la actividad de extrasístola auricular conducente a la formación de un trombo.

En una colaboración de los investigadores del estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) y los del estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) se examinó la adición de los índices de la onda P a la puntuación CHA₂DS₂-VASc. La puntuación CHA₂DS₂-VASc es una herramienta de predicción recomendada para la predicción del ictus asociado a la FA, a pesar de la evidencia emergente que ha resaltado sus limitaciones en cuanto a la capacidad de discriminación. Los investigadores del estudio incluyeron a casi 3000 pacientes de los estudios ARIC y MESA. Los índices de la onda P incluyen la duración prolongada de la onda P, BIA-A, el eje anormal de la onda P y las fuerzas terminales de la onda P anormales en la derivación V₁. Tanto el eje de la onda P anormal como el BIA-A mostraron una asociación independiente con el ictus isquémico asociado a la FA. Sin embargo, tan solo la configuración anormal de la onda P mejoró de forma relevante la capacidad predictiva de la puntuación de riesgo. Tal vez lo más destacable sea que la predicción del ictus mediante la puntuación CHA₂DS₂-VASc en las personas sin FA pero con índices de la onda P anormales fue comparable a la observada en las personas con FA. Así pues, los índices de la onda P pueden desempeñar un papel en la predicción del ictus y la guía de la anticoagulación en las personas sin FA⁷².

El ictus embólico de origen indeterminado (IEOI) constituye un reto clínico frecuente, tanto para los médicos que tratan esta enfermedad como para los cardiólogos. En las cohortes con unas tasas de FA muy bajas estratificadas según la etiología del ictus (probablemente embólico frente a probablemente no embólico), se ha observado que el BIA se asocia de manera independiente al ictus embólico, pero no al ictus no embólico. Estos datos hacen que sea más plausible que se produzcan fenómenos embólicos a través del BIA de manera independiente de la FA. Por otro lado, de hecho, todavía no se sabe si los pacientes con un BIA presentan episodios transitorios de FA paroxística. Al estratificar a los pacientes con un ictus probablemente embólico y un ritmo sinusal documentado según la presencia o ausencia de BIA, un 15% de los

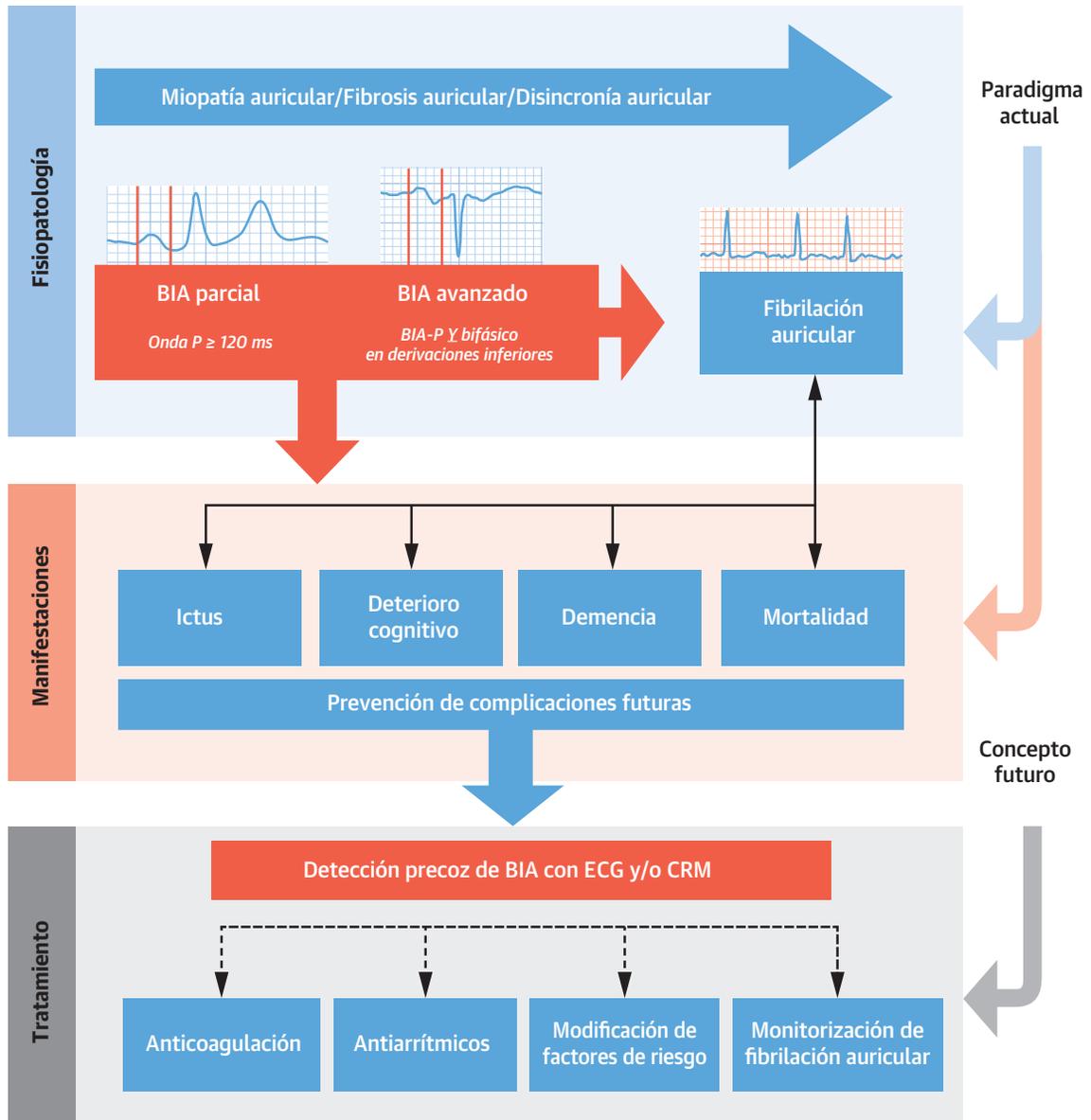
FIGURA 3. Bloqueo interauricular y posibles interacciones con la tríada de Virchow



que tenían un BIA presentaron un trombo de la orejuela de la AI en la ecocardiografía, en comparación con el 0% de los pacientes sin BIA (OR: 7,44; IC del 95%: 2,16-25,6; $p = 0,001$). Las tasas de dilatación de la AI, que es un

precursor conocido de la disfunción electromecánica de la AI, fueron también significativamente superiores en el grupo de BIA en comparación con el grupo sin BIA (55% frente a 15%; $p < 0,01$)⁴⁵. En un reciente estudio multi-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Bloqueo interauricular: Espectro de la enfermedad, manifestaciones clínicas y tratamiento futuro



Power DA, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(12):1199-1211.

El bloqueo interauricular (BIA) constituye una manifestación patológica temprana del remodelado estructural y la disfunción auriculares. El BIA es compatible con un estado patológico temprano localizado en algún lugar del espectro del riesgo de tromboembolismo auricular izquierdo entre el ritmo sinusal y la fibrilación auricular manifiesta. Aun siendo frecuente, el BIA es una entidad clínica insuficientemente reconocida. En estudios de registro se han demostrado anteriormente asociaciones entre el BIA y el ictus, el deterioro cognitivo, la demencia y la mortalidad global. El examen de detección sistemático del BIA en los pacientes de riesgo elevado puede permitir una detección temprana de la fibrosis auricular progresiva y el surgimiento de tratamiento de prevención primaria y secundaria para reducir el riesgo de ictus y de fibrilación auricular. CRM = cardi resonancia magnética; ECG = electrocardiograma; BIA-P = bloqueo interauricular parcial.

céntrico prospectivo en el que se examinaron las tasas de fibrosis auricular en la CRM en pacientes con IEOI o con ictus isquémico se demostraron grados de fibrosis comparables a los observados en la FA⁷⁶. Esto respalda también la hipótesis de que la MAF se encuentra en algún

lugar de la vía de causalidad del ictus cardioembólico, con independencia de la FA.

Varios estudios prospectivos han intentado confirmar esta asociación entre el BIA y el ictus. El registro BAYES (*Interatrial Block and Yearly Events*) fue un estudio inter-

nacional diseñado para determinar si el BIA se asocia o no a la variable de valoración coprincipal de FA de nueva aparición o ictus en los pacientes mayores⁷⁷. En el registro BAYES se llevó a cabo un seguimiento prospectivo de 556 pacientes de edad > 70 años en lo que no se había detectado anteriormente una FA. Tras una mediana de seguimiento de 1,9 años, se observó que el BIA-A se asociaba tanto a la FA de nuevo inicio como al ictus (HR: 3,31 y 2,91, respectivamente; $p < 0,001$). Se observó también que la duración de la onda P se asociaba de manera independiente a la FA, el ictus y la mortalidad por cualquier causa. La detección de la FA a través de la monitorización cardíaca en esta población fue principalmente clínica, sin empleo de una monitorización sistemática ni estandarizada, por lo que es probable que se haya infravalorado la probabilidad real de una FA. No obstante, el registro BAYES aporta una notable credibilidad a la hipótesis de que el BIA es un factor de riesgo para la aparición de la FA y, también de que el BIA puede tener una asociación independiente con el ictus, posiblemente a través de una contractilidad más lenta de la AI, un AAI y una fibrosis como mediadores potentes de la tríada de Virchow⁷⁸.

DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

La asociación de la FA con el deterioro cognitivo y la demencia está bien establecida⁷⁹. Más recientemente, están surgiendo evidencias sobre el deterioro cognitivo en el contexto del ritmo sinusal con presencia de un BIA. En una cohorte de personas centenarias, la prevalencia de la demencia fue progresivamente mayor a medida que la onda P pasaba del BIA-P al BIA-A y a la FA (pasando del 40% al 90%). En el registro BAYES se estudió la asociación entre el BIA-P, el BIA-A y el deterioro cognitivo en pacientes de edad > 70 años con una cardiopatía crónica durante un seguimiento de > 2 años. Se identificó una asociación independiente con el deterioro cognitivo tanto en la cohorte de BIA-P como en la de BIA-A^{77, 78}. Por último, los índices de la onda P anormales que reflejan una alteración de la conducción intraauricular se han asociado también a un aumento del riesgo de demencia⁸⁰.

MORTALIDAD

La asociación entre la duración de la onda P y la mortalidad se ha conocido ya desde la última década. En 2011, Magnani et al⁵⁵ describieron en la cohorte de la encuesta NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) que la duración de la onda P se asociaba a la mortalidad cardiovascular. Una duración de la onda P de 154 ms se ha asociado a un aumento de la mortalidad por cualquier causa de hasta 3 veces. Por consiguiente, incluso en el BIA-P, el riesgo de complicaciones aumenta mucho en paralelo con la prolongación de la duración de

la onda P. Los investigadores del estudio ARIC observaron también que la prolongación de la onda P se asocia a la incidencia de muerte de causa cardíaca, de manera independiente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares, incluida la FA⁸¹.

En un análisis *post hoc* de 802 pacientes del estudio MADIT-II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation II Trial*) se observó que la morfología anormal de la onda P predecía de manera independiente la muerte de causa cardíaca no súbita (HR: 2,66; IC del 95%: 1,41-5,04; $p = 0,0027$) así como la aparición de la FA (HR: 1,75; IC del 95%: 1,10-2,79; $p = 0,019$)⁸². En el registro BAYES⁶⁹, la presencia de un BIA-A en la población de edad avanzada se asoció de manera independiente a la FA y al ictus, pero también a la mortalidad por cualquier causa.

TRATAMIENTO DEL BIA Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Hay un conjunto cada vez más grande de evidencias que respaldan claramente la existencia de un vínculo entre el BIA y la aparición de una FA, el ictus, la demencia y la muerte. Este vínculo parece ser más sólido en el caso del BIA-A. Dadas las consecuencias pronósticas propuestas para el BIA, incluida su novedosa inclusión en los modelos tradicionales de factores de riesgo para la predicción de la FA, han surgido varias propuestas de estrategias de tratamiento^{28, 72, 78}. Estas estrategias pueden clasificarse desde el punto de vista de su mecanismo de acción, como dirigidas a revertir o a tratar el BIA.

MECANISMOS DE REVERSIÓN. Tratamiento de la miocardiopatía auricular. Numerosos estudios han demostrado el efecto del tratamiento médico según las guías en la miocardiopatía ventricular y auricular izquierdas. Muchos tratamientos médicos que reducen la mortalidad en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida pueden aliviar también la miopatía de la AI⁸³ (**ilustración central**). Por ejemplo, se ha observado que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina facilitan la cardioversión eléctrica en los pacientes con FA y también reducen la duración de la onda P de promediación de señal después de la cardioversión. Asimismo, se ha demostrado que los antagonistas de receptores de angiotensina II inhiben el acortamiento del período refractario efectivo durante la estimulación auricular rápida en estudios realizados en animales⁶. Del mismo modo, el valsartán resultó más eficaz para prevenir la recidiva de la FA después de la cardioversión eléctrica, junto con una mayor reducción de la dispersión de la onda P. Además, en el estudio Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*), los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en los que se inició un tratamiento con valsartán presentaron una frecuencia de FA

incidente inferior a la de los pacientes del grupo control. Es probable que el mecanismo que explique esta observación sea la interrupción de la fibrosis de la AI, y la posterior miopatía de la AI, como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en los pacientes tratados con valsartán⁸³. De igual modo, los betabloqueantes pueden reducir el remodelado de la AI, además de reducir el tono adrenérgico. Serán necesarios estudios más grandes para identificar si los pacientes con BIA pero que no presentan insuficiencia cardíaca pueden obtener un beneficio con los tratamientos médicos habituales basados en lo indicado por las guías.

Presión de vías aéreas positiva continua. Los estudios de la FA han demostrado claramente la importancia del examen de detección sistemática de la AOS, dadas las consecuencias terapéuticas de la presión de vías aéreas positiva continua (CPAP)^{84, 85}. La prolongación de la duración de la onda P con promediación de señal se ha examinado en pacientes a los que se ha aplicado una CPAP para el tratamiento de la AOS grave. Después de 4 a 6 semanas de CPAP, los pacientes muestran una reducción significativa de la duración de la onda P (que pasó de 132 a 126 ms; $p < 0,001$), con una normalización de la duración de la onda P con promediación de señal igual a la del grupo de control⁸⁶. El conocimiento de que los tratamientos actuales para la AOS podrían reducir la incidencia o la recurrencia de la FA en los pacientes con BIA resalta la importancia de determinar los factores de riesgo en esos pacientes y, si procede, iniciar precozmente tratamientos de CPAP. Esta hipótesis es coherente con los estudios que indican que el tratamiento de CPAP reduce las tasas de recurrencia de la FA después de un aislamiento de venas pulmonares en los pacientes con AOS^{87, 88}.

Terapia de resincronización cardíaca. Se ha observado también que el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave mediante terapia de resincronización cardíaca produce una menor duración de la onda P y una disminución de la prevalencia del BIA-A, lo cual respalda el concepto de que el remodelado auricular desadaptado asociado al BIA puede ser revertido^{89, 90}. Sin embargo, estos datos no respaldan el uso de la terapia de resincronización cardíaca como tratamiento primario para el BIA.

MECANISMOS DE TRATAMIENTO. Farmacoterapia antiarrítmica. Una de las estrategias terapéuticas propuestas para el BIA ha sido un inicio temprano de medicaciones antiarrítmicas para reducir las tasas posteriores de arritmias supraventriculares, es decir, FA y aleteo auricular. Hasta la fecha, tan solo 1 pequeño estudio prospectivo ha examinado el empleo de un inicio temprano de la medicación antiarrítmica sobre el riesgo de FA incidente. Los investigadores incluyeron a 32 pacientes consecutivos con BIA-A en un estudio no aleatorizado; la

mitad de ellos fueron tratados con fármacos antiarrítmicos profilácticos elegidos por sus médicos. Tras una media de seguimiento de 10 meses, el criterio de valoración principal consistente en la FA no detectada anteriormente se dio en el 94% de los pacientes con BIA que no recibieron medicación antiarrítmica, mientras que los pacientes que sí recibieron profilaxis con antiarrítmicos tuvieron una incidencia del 25%⁹¹. Estos resultados, aun siendo generadores de hipótesis a favor de los posibles efectos de los tratamientos antiarrítmicos en el BIA para reducir la incidencia de FA, tienen la limitación de la edad avanzada de los pacientes del estudio y del uso modesto de las medicaciones antiarrítmicas contemporáneas. Dada la falta de evidencia derivada de estudios aleatorizados y la toxicidad de muchos fármacos antiarrítmicos, en la actualidad no puede recomendarse de manera sistemática el tratamiento profiláctico, y serán necesarias nuevas investigaciones para demostrar que ello aporta un beneficio.

Anticoagulación oral. El BIA se ha asociado a una estasis sanguínea relativa en una aurícula izquierda con una contracción lenta y deficiente, que puede manifestarse clínicamente en un ictus embólico. En este contexto en el que la afectación de la AI se asocia a un aumento del riesgo de ictus, las estrategias de anticoagulación pueden ser beneficiosas para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas al ictus tromboembólico. Es posible que la anticoagulación sea una estrategia beneficiosa en los pacientes con BIA-A por 2 razones clave. En primer lugar, el BIA muestra una asociación intensa con un aumento de las tasas de FA incidente; por consiguiente, una estrategia de anticoagulación oral (ACO) inicial podría reducir el riesgo de ictus embólicos directamente relacionados con la FA. En segundo lugar, el BIA puede conducir también a un ictus a través de mecanismos protrombóticos independientes de la FA. En un subgrupo de pacientes con BIA, en especial BIA-A, podría obtenerse un beneficio con la anticoagulación sistémica.

El posible beneficio del tratamiento con ACO en los pacientes con un riesgo elevado de tromboembolismo sin una FA conocida ha sido objeto de una considerable controversia. Esto ha llevado a iniciar estudios para examinar la farmacoterapia de ACO en pacientes con IEOL. Es importante apreciar que tanto el estudio TRENDS (*Relationship Between Daily Atrial Tachyarrhythmia Burden From Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk Study*) como el estudio ASSERT (*Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial*) han demostrado anteriormente una ausencia de relación temporal clara entre los paroxismos de FA rápida y la incidencia de ictus embólico, lo cual plantea la cuestión de que puedan existir otros mecanismos causales adicionales para la formación de trombos en la orejuela de la AI y los fenómenos embólicos^{92, 93}.

La fibrosis de la AI puede dar lugar a un aumento del riesgo de tromboembolismo. Según este concepto, en determinadas circunstancias la FA puede considerarse un factor de riesgo más que la causa del tromboembolismo^{4,94}. Continúa pendiente de resolver la cuestión de si la presencia de un BIA-A en pacientes con un riesgo alto de un foco cardioembólico puede identificar a un subgrupo de pacientes de alto riesgo en los que la ACO aportaría un beneficio aunque no se detectara una FA. Serán necesarios estudios prospectivos y ensayos controlados y aleatorizados para responder a la pregunta de si los pacientes con BIA, y en especial con BIA-A, deben ser tratados de entrada con anticoagulación. En los pacientes que presentan un IEOI y un BIA concomitante debe realizarse una monitorización electrocardiográfica prolongada para detectar la posible FA. El BIA-A puede ser también un factor de riesgo importante para iniciar la ACO después de un IEOI en cohortes de pacientes que por lo demás tienen un riesgo bajo de hemorragia, aplicando el juicio clínico, aunque carecemos de datos de estudios aleatorizados al respecto. Sin embargo, en entornos de recursos limitados en los que puede no ser aconsejable el uso universal de un monitor cardiaco de bucle continuo implantable o de un dispositivo de monitorización, el BIA podría considerarse una característica electrocardiográfica de riesgo para iniciar la ACO en pacientes específicos con IEOI. Es importante señalar que, en este momento, un BIA aislado sin que haya otros factores de riesgo cardiovascular no causa habitualmente síntomas anormales y es posible que no requiera tratamiento.

CONCLUSIONES

El BIA se asocia a perturbaciones de la función electromecánica de la AI y está ligado fisiopatológicamente a la MAF. El BIA-A es un factor predictivo independiente para las arritmias auriculares, incluida la FA, el ictus embólico en ritmo sinusal, el deterioro cognitivo, la demencia y la mortalidad. Se ha demostrado la importancia pronóstica clínica del BIA, y ello debe motivar estudios rigurosos para examinar los factores de riesgo asociados, definir mejor la relación con la FA y delimitar también el riesgo de ictus independiente de la FA. El tratamiento clínico del BIA se está investigando en un estudio en curso con medicaciones antiarrítmicas, modificación de factores de riesgo cardiovascular y anticoagulación como modalidades terapéuticas clave en investigación. Hay suficiente consenso clínico para justificar un ensayo controlado y aleatorizado para evaluar si la anticoagulación está indicada en los pacientes que presentan un BIA-A.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr David A. Power, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Mount Sinai Hospital, 1 Gustave L. Levy Place, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: david.power@mountsinai.org. Twitter: @rowpower, @joshualampertmd, @acamajmd.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chung MK, Refaat M, Shen WK, et al. Atrial fibrillation: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1689-1713.
2. van Campenhout Margo JH, Yaksh A, Kik C, et al. Bachmann's bundle. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:1041-1046.
3. Bachmann G. The significance of splitting of the P-wave in the electrocardiogram. *Ann Intern Med*. 1941;14:1702-1709.
4. O'Neal WT, Kamel H, Zhang Z-M, Chen LY, Alonso A, Soliman EZ. Advanced interatrial block and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2016;87:352-356.
5. Tse G, Wong CW, Gong M, et al. Predictive value of inter-atrial block for new onset or recurrent atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cardiol*. 2018;250:152-156.
6. Chhabra L, Devadoss R, Chaubey VK, Spodick DH. Interatrial block in the modern era. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10:181-189.
7. Platonov PG. Interatrial conduction in the mechanisms of atrial fibrillation: from anatomy to cardiac signals and new treatment modalities. *Europace*. 2007;9:vi10-vi16.
8. Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R, et al. Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:1261-1275.
9. Bayés de Luna A, Platonov P, Cosío FG, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol*. 2012;45:445-451.
10. Ariyaratna V, Kranis M, Apiyasawat S, Spodick DH. Potential factors that affect electrocardiographic progression of interatrial block. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007;12:21-26.
11. Castillo A, Vernant P. Troubles de conduction interauriculaire par bloc du faisceau de Bachmann. Etude de 3 cas par électrocardiographie endoauriculaire et oesophagienne. *Arch Mal Coeur*. 1971;64:1490.
12. Ariyaratna V, Apiyasawat S, Puri P, Spodick DH. Specific electrocardiographic markers of P-wave morphology in interatrial block. *J Electrocardiol*. 2006;39:380-384.
13. Ariyaratna V, Asad N, Tandar A, Spodick DH. Interatrial block: pandemic prevalence, significance, and diagnosis. *Chest*. 2005;128:970-975.
14. Bayés de Luna A, Fort de Ribot R, Trilla E, et al. Electrocardiographic and vectorcardiographic study of interatrial conduction disturbances with left atrial retrograde activation. *J Electrocardiol*. 1985;18:1-13.
15. Scheinman MM, Yang Y. Electroanatomic analysis of sinus impulse propagation in normal human atria. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13: 11-12.
16. Sonoda K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Three-dimensional high-density bipolar contact mapping of left atrial endocardial activation during sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Int Heart J*. 2013;54:285-288.
17. Cosío FG, Martín-Peñato A, Pastor A, et al. Atrial activation mapping in sinus rhythm in the clinical electrophysiology laboratory: observations during Bachmann's bundle block. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:524-531.
18. Bayés de Luna A, Escobar-Robledo LA, Aristizabal D, et al. Atypical advanced interatrial blocks:

- Definition and electrocardiographic recognition. *J Electrocardiol.* 2018;51:1091-1093.
19. Guerra JM, Vilahur G, Bayés de Luna A, et al. Interatrial block can occur in the absence of left atrial enlargement: new experimental model. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43:427-429.
 20. Waldo AL, Bush HL Jr, Gelband H, Zorn GL Jr, Vitikainen KJ, Hoffman BF. Effects on the canine P wave of discrete lesions in the specialized atrial tracts. *Circ Res.* 1971;29:452-467.
 21. Jain S, Mirza S, Shukla G. Inadvertent atrial dissociation following catheter ablation: A demonstration of cardiac anisotropy and functional block. *HeartRhythm Case Rep.* 2018;5:201-204.
 22. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial failure as a clinical entity: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:222-232.
 23. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34:2731-2738.
 24. Bayés-de-Luna A, Martínez-Sellés M, Elosua R, et al. Relation of advanced interatrial block to risk of atrial fibrillation and stroke. *Am J Cardiol.* 2020;125:1745-1748.
 25. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA.* 2014;311:498-506.
 26. Montserrat S, Gabrielli L, Bijnens B, et al. Left atrial deformation predicts success of first and second percutaneous atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2015;12:11-18.
 27. Lacalzada-Almeida J, Izquierdo-Gómez MM, Bellejo-Belkasem C, et al. Interatrial block and atrial remodeling assessed using speckle tracking echocardiography. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:38.
 28. Baranchuk A, Alexander B, Cinier G, et al. Bayés' syndrome: time to consider early anticoagulation? *Northern Clin Istanbul.* 2018;5:370-378.
 29. Zhao J, Butters Timothy D, Zhang H, et al. An image-based model of atrial muscular architecture. *CircArrhythmElectrophysiol.* 2012;5:361-370.
 30. Platonov PG. Atrial fibrosis: an obligatory component of arrhythmia mechanisms in atrial fibrillation? *J Geriatr Cardiol.* 2017;14:233-237.
 31. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91:265-325.
 32. Legato MJ, Bull MB, Ferrer MI. Atrial ultrastructure in patients with fixed intra-atrial block. *Chest.* 1974;65:252-261.
 33. Tsao CW, Josephson ME, Hauser TH, et al. Accuracy of electrocardiographic criteria for atrial enlargement: validation with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:7.
 34. de Luna AB, Massó-van Roessel A, Robledo LAE. The diagnosis and clinical implications of interatrial block. *Eur Cardiol.* 2015;10:54-59.
 35. Kim DH, Kim GC, Kim SH, et al. The relationship between the left atrial volume and the maximum P-wave and P-wave dispersion in patients with congestive heart failure. *Yonsei Med J.* 2007;48:810-817.
 36. Gentile-Lorente DI, Scott L, Escobar-Robledo LA, et al. Atypical advanced interatrial block due to giant atrial lipoma. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021;44:737-739.
 37. Park JK, Park J, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Low P-wave amplitude
 38. Maheshwari A, Norby FL, Soliman EZ, et al. Abnormal P-wave axis and ischemic stroke: the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Stroke.* 2017;48:2060-2065.
 39. Johner N, Namdar M, Shah DC. Intra- and interatrial conduction abnormalities: hemodynamic and arrhythmic significance. *J Interv Cardiac Electrophysiol.* 2018;52:293-302.
 40. Skov MW, Ghouse J, Kühl JT, et al. Risk prediction of atrial fibrillation based on electrocardiographic interatrial block. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008247.
 41. Gialafos E, Psaltopoulou T, Papaioannou TG, et al. Prevalence of interatrial block in young healthy men <35 years of age. *Am J Cardiol.* 2007;100:995-997.
 42. Ninios I, Pliakos C, Ninios V, Karvounis H, Louridas G. Prevalence of interatrial block in a general population of elderly people. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007;12:298-300.
 43. Frisella ME, Spodick DH. Confirmation of the prevalence and importance of a 12-lead investigation for diagnosis of interatrial block [corrected]. *Am J Cardiol.* 2005;96:696-697.
 44. Jairath UC, Spodick DH. Exceptional prevalence of interatrial block in a general hospital population. *Clin Cardiol.* 2001;24:548-550.
 45. Ariyaratna V, Apiyasawat S, Najjar H, Mercado K, Puri P, Spodick DH. Frequency of interatrial block in patients with sinus rhythm hospitalized for stroke and comparison to those without interatrial block. *Am J Cardiol.* 2007;99:49-52.
 46. Martínez-Sellés M, Massó-van Roessel A, Álvarez-García J, et al. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm.* 2016;13:645-651.
 47. Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM, et al. P-wave indices: derivation of reference values from the Framingham Heart Study. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010;15:344-352.
 48. Istolahti T, Eranti A, Huhtala H, et al. The prevalence and prognostic significance of interatrial block in the general population. *Ann Med.* 2020;52:63-73.
 49. Ariyaratna V, Apiyasawat S, Moorthi R, Spodick DH. Potential clinical correlates and risk factors for interatrial block. *Cardiology.* 2006;105:213-218.
 50. Ariyaratna V, Fernandes J, Apiyasawat S, Spodick DH. Angiographic localization of potential culprit coronary arteries in patients with interatrial block following a positive exercise tolerance test. *Am J Cardiol.* 2007;99:58-61.
 51. Myrianthefs MM, Shandling AH, Startt-Selvester RH, et al. Analysis of the signal-averaged P-wave duration in patients with percutaneous coronary angioplasty-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 1992;70:728-732.
 52. Di Biase M, Rizzon P. [Interatrial block with retrograde activation of the left atrium (author's transl)]. *G Ital Cardiol.* 1975;5:323-331.
 53. Bayés de Luna A, Baranchuk A, Niño Pulido C, et al. Second-degree interatrial block: brief review and concept. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23:e12583.
 54. Enriquez A, Marano M, D'Amato A, de Luna AB, Baranchuk A. Second-degree interatrial block in hemodialysis patients. *Case Rep Cardiol.* 2015;2015:468493.
 55. Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM, et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm.* 2011;8:93-100.
 56. Bacharova L, Wagner GS. The time for naming the interatrial block syndrome: Bayes syndrome. *J Electrocardiol.* 2015;48:133-134.
 57. Baranchuk A, Torner P, de Luna Antoni B. Bayés syndrome. *Circulation.* 2018;137:200-202.
 58. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:831-838.
 59. Achenbach S. Coronary CT angiography-future directions. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7:432-438.
 60. Alexander B, Baranchuk A, Haseeb S, et al. Interatrial block predicts atrial fibrillation in patients with carotid and coronary artery disease. *J Thorac Dis.* 2018;10:4328-4334.
 61. Alexander B, Rodriguez C, de la Isla LP, et al. The impact of advanced interatrial block on new-onset atrial fibrillation following TAVR procedure. *Int J Cardiol.* 2016;223:672-673.
 62. Enriquez A, Conde D, Hopman W, et al. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther.* 2014;32:52-56.
 63. Nahory L, Bodez D, Galat A, et al. P1792 Prevalence, causes and consequences of interatrial dyssynchrony in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J.* 2018;39. ehy565.P1792.
 64. Sadiq Ali F, Enriquez A, Conde D, et al. Advanced interatrial block predicts new onset atrial fibrillation in patients with severe heart failure and cardiac resynchronization therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20:586-591.
 65. Jacobsson J, Carlson J, Reitan C, Borgquist R, Platonov PG. Interatrial block predicts atrial fibrillation and total mortality in patients with cardiac resynchronization therapy. *Cardiology.* 2020;145:720-729.
 66. Enriquez A, Conde D, Femenia F, et al. Relation of interatrial block to new-onset atrial fibrillation in patients with Chagas cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol.* 2014;113:1740-1743.
 67. Vicent L, Fernández-Córdón C, Nombela-Franco L, et al. Baseline ECG and prognosis after transcatheter aortic valve implantation: the role of interatrial block. *Am Heart J.* 2020;9:e017624.

68. Saremi F, Channul S, Krishnan S, Gurudevan SV, Narula J, Abolhoda A. Bachmann bundle and its arterial supply: imaging with multidetector CT—implications for interatrial conduction abnormalities and arrhythmias. *Radiology*. 2008;248:447-457.
69. Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, et al. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key. *Europace*. 2015;17:1289-1293.
70. Caldwell J, Koppikar S, Barake W, et al. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39:131-138.
71. Hellman T, Hakamäki M, Lankinen R, et al. Interatrial block, P terminal force or fragmented QRS do not predict new-onset atrial fibrillation in patients with severe chronic kidney disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20:437.
72. Maheshwari A, Norby FL, Roetker NS, et al. Refining prediction of atrial fibrillation-related stroke using the P₂-CHA₂DS₂-VASC score. *Circulation*. 2019;139:180-191.
73. Gramley F, Lorenzen J, Knackstedt C, et al. Age-related atrial fibrosis. *Age (Dordr)*. 2009;31:27-38.
74. Lacalzada-Almeida J, Izquierdo-Gómez MM, García-Niebla J, et al. Advanced interatrial block is a surrogate for left atrial strain reduction which predicts atrial fibrillation and stroke. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24:e12632.
75. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:232-241.
76. Kühnlein P, Mahnkopf C, Majersik JJ, et al. Atrial fibrosis in embolic stroke of undetermined source: a multicenter study. *Eur J Neurol*. 2021;28:3634-3639.
77. Martínez-Sellés M, Baranchuk A, Elosua R, de Luna AB. Rationale and design of the BAYES (Interatrial Block and Yearly Events) registry. *Clin Cardiol*. 2017;40:196-199.
78. Martínez-Sellés M, Elosua R, Ibarrola M, et al. Advanced interatrial block and P-wave duration are associated with atrial fibrillation and stroke in older adults with heart disease: the BAYES registry. *Europace*. 2020;22:1001-1008.
79. Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M, Bayés-Genís A, Elosua R, Baranchuk A. What every clinician should know about Bayés syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73:758-762.
80. Gutierrez A, Norby FL, Maheshwari A, et al. Association of abnormal P-wave indices with dementia and cognitive decline over 25 years: ARIC-NCS (the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e014553.
81. Maheshwari A, Norby FL, Soliman EZ, et al. Relation of prolonged P-wave duration to risk of sudden cardiac death in the general population (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2017;119:1302-1306.
82. Holmqvist F, Platonov PG, McNitt S, et al. Abnormal P-wave morphology is a predictor of atrial fibrillation development and cardiac death in MADIT II patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2010;15:63-72.
83. Peigh G, Shah SJ, Patel RB. Left atrial myopathy in atrial fibrillation and heart failure: clínica implications, mechanisms, and therapeutic targets. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18:85-98.
84. Shapira-Daniels A, Mohanty S, Contreras-Valdes Fernando M, et al. Prevalence of undiagnosed sleep apnea in patients with atrial fibrillation and its impact on therapy. *J Am Coll Cardiol EP*. 2020;6:1499-1506.
85. Shukla A, Aizer A, Holmes D, et al. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol EP*. 2015;1:41-51.
86. Baranchuk A, Pang H, Seaborn GEJ, et al. Reverse atrial electrical remodelling induced by continuous positive airway pressure in patients with severe obstructive sleep apnoea. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;36:247-253.
87. Baranchuk A, Parfrey B, Lim L, et al. Interatrial block in patients with obstructive sleep apnea. *Cardiology*. 2011;118:171-175.
88. Corotot PS, Kang H, Massaro B, et al. Obstructive sleep apnea and electrocardiographic P-wave morphology. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24:e12639.
89. Alexander B, Sadiq F, Azimi K, et al. Reverse atrial electrical remodeling induced by cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol*. 2017;50:610-614.
90. Daubert JC, Pavin D, Jauvert G, Mabo P. Intra- and interatrial conduction delay: implications for cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:507-525.
91. Bayés de Luna A, Oter MC, Guindo J. Interatrial conduction block with retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias: influence of preventive antiarrhythmic treatment. *Int J Cardiol*. 1989;22:147-150.
92. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:474-480.
93. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1185-1191.
94. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med*. 2021;25:2764-2775.

PALABRAS CLAVE anticoagulación, fibrilación auricular, BIA, bloqueo interauricular, revisión y actualización

COMENTARIO EDITORIAL

Andrés F.
Miranda-Arboleda

Bloqueo interauricular y complicaciones cardiovasculares: panorama actual y perspectivas futuras

Andrés F. Miranda-Arboleda, MD ^{a,b*}, Adrian Baranchuk MD ^a

En 1979 Bayés de Luna clasificó el bloqueo interauricular (BIA) en dos tipos. El BIA parcial (BIA-P), definido como un retraso de la conducción interauricular a través del haz de Bachmann; y el BIA avanzado (BIA-A), que consiste en un bloqueo completo del haz de Bachmann por lo que la despolarización de la aurícula izquierda (AI) se produce en sentido caudocraneal a partir de la porción inferior de la aurícula derecha (AD) utilizando la musculatura del seno coronario (1). Esto marcó una nueva era en la investigación de los trastornos arrítmicos auriculares y le devolvería a la aurícula un papel predominante en la fisiopatología de múltiples complicaciones cardiovasculares.

Bayés y cols. también describieron la asociación del BIA con la presencia de flutter y fibrilación auricular (FA) (2), hallazgo que se reprodujo en múltiples estudios. Esto determinó un cambio de nomenclatura, y actualmente se conoce como "síndrome de Bayés" a la asociación entre BIA y FA en honor a quien estableció las bases fisiopatológicas y clínicas de esta condición (3).

Durante los años 90s y la primera década de los años 2000, la investigación en BIA enfrentó heterogeneidad en su definición, hasta el año 2012 cuando el consenso internacional de expertos lo reconoció como una entidad electrocardiográfica diferente a la dilatación auricular y definió los criterios diagnósticos y electrocardiográficos (4).

En un número reciente del *Journal of the American College of Cardiology*, Power y un grupo de expertos presentaron un estado del arte sobre las complicaciones cardiovasculares relacionadas con el BIA (5).

A partir de la profunda revisión presentada por los autores (5), podemos dejar claros los siguientes puntos:

1) DIAGNÓSTICO Y FISIOPATOLOGÍA

La duración normal de la onda P en el ECG debe ser menor de 120 ms; se define el BIA-P (primer grado) como la presencia de onda P >120 ms, pero sin morfología bifásica (deflexión positiva y negativa) en las derivaciones inferiores (II, III y aVF). El BIA-A (tercer grado) es aquel en el que la onda P mide >120 ms y tiene morfología bifásica en II, III y aVF; una forma intermitente (segundo grado) puede presentarse cuando el mismo paciente alterna entre duración normal de la onda P, BIA-P o BIA-A (4,5).

En los últimos años, se han venido identificando formas atípicas de BIA, las cuales en diferentes estudios han sido relacionadas con las mismas complicaciones que las formas típicas (6-9).

La fibrosis auricular es el sustrato principal en el BIA, sin embargo, los autores reconocen la limitación que existe para identificarla de manera temprana con las ayudas diagnósticas de uso cotidiano y de fácil acceso (5). En este sentido, Chen y cols. publicaron recientemente una revisión de la literatura sobre la aplicación clínica del uso de otros índices de la onda P con el fin de identificar aquellos que pudieran relacionarse con estadios tempranos o complicaciones específicas del BIA (10). Aunque se requiere investigación adicional, es posible concluir que la estandarización de estos parámetros en las lecturas automatizadas, el uso de índices que incluyan múltiples anomalías electrocardiográficas, y definir la relación de los índices de la onda P con diferentes condiciones cardiovasculares facilitará el uso del ECG como la herramienta fundamental en el diagnóstico de la insuficiencia auricular (10).

^aDivision of Cardiology, Kingston Health Sciences Centre, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá; ^bServicio de Cardiología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia.

*Autor para la correspondencia.

Conflicto de interés: Ninguno declarado.

II) EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La prevalencia del BIA depende del grupo poblacional, el tipo de bloqueo y la edad (11-14). Existe una relación directamente proporcional entre la edad y la prevalencia del BIA; se ha encontrado algún grado de BIA en el 5%, 9% y 59% en pacientes < 20 años, < 35 años y > 65 años respectivamente (5,13-15). El BIA-A es la forma más infrecuente, su prevalencia en una población no seleccionada es de 0.1% a 0.5%, no obstante, en pacientes centenarios puede encontrarse hasta en el 35% (13).

Son múltiples los factores que se relacionan con el desarrollo de trastornos de conducción a través del haz de Bachmann. Power y cols. (5) destacan específicamente isquemia, alteraciones en el sistema nervioso autónomo, sexo masculino, diabetes mellitus (DM), obesidad, apnea del sueño, insuficiencia cardíaca, hemodiálisis, procedimientos electrofisiológicos y cirugía cardiovascular previa (5,16).

III) PRESENTACIÓN CLÍNICA

BIA Y ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES. El BIA-A genera un sustrato anatómico-eléctrico que favorece el inicio y el mantenimiento de re-entradas, zonas de conducción lenta y bloqueo unidireccional que finalmente degeneran en FA (3,17).

El BIA se ha encontrado como predictor de FA en pacientes con cardiomiopatía chagásica (18), enfermedad valvular (19), insuficiencia cardíaca (20,21), amiloidosis (22), luego de ablación de vías accesorias (23), entre otros. Se ha descrito como predictor de recurrencia de FA en pacientes sometidos a cardioversión eléctrica o farmacológica (24,25), y post-ablación de FA y flutter (26,27). Recientemente se ha descrito el papel pronóstico del BIA luego del reemplazo valvular aórtico transcútáneo (TAVR), el cual se desarrolló en 12% de los pacientes luego de un año de seguimiento y se asoció de manera independiente con el desarrollo de muerte, accidente cerebrovascular (ACV) y FA (19).

BIA Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV). La asociación de BIA-A y ACV en algunos estudios ha sido independiente de la documentación de FA y podría ser explicada por la formación de trombos en el apéndice auricular izquierdo, favorecidos por las alteraciones en la función electromecánica de la AI (21,28,29). Power y cols. resumen la cascada de alteraciones tisulares, anatómicas y eléctricas que desequilibran la triada de Virchow y que llevan a comprender el BIA como una entidad trombogénica por naturaleza (5).

El registro BAYES demostró de manera prospectiva que la presencia de BIA en adultos mayores de 70 años con enfermedad cardíaca estructural en ritmo sinusal se

relacionó de manera significativa con el desarrollo de ACV, FA y muerte (21,30).

ALTERACIONES COGNITIVAS Y DEMENCIA. Al igual que en el ACV, la relación entre demencia y BIA es independiente de la presencia de FA documentada y forma parte de las complicaciones neurológicas asociadas al BIA (12,31). El registro BAYES concluyó que existe una relación lineal en las tasas de alteraciones cognitivas a medida que se progresa de una onda P normal a BIA-A (12).

Gutiérrez y cols. (32), estudiaron la relación existente entre diferentes índices de onda P y demencia, pero en este trabajo la relación entre BIA-A y demencia no fue significativa, no obstante, la presencia de fuerza terminal de la onda P en V1 se relacionó significativamente con deterioro cognitivo progresivo (32). Estos hallazgos nos permiten cuestionarnos si basados en los cambios electrocardiográficos de la onda P pudieran definirse los perfiles clínicos de los pacientes con alteraciones auriculares.

MORTALIDAD. En los últimos 10 años, análisis retrospectivos de estudios poblacionales encontraron una relación entre una mayor duración de la onda P con muerte de todas las causas y muerte súbita (33,34). Así mismo, el registro BAYES demostró de manera significativa asociación entre BIA-A y mortalidad total (30).

IV) TRATAMIENTO DEL BIA

Power y cols. (5) proponen una estrategia de tratamiento innovadora para los pacientes con BIA, dividiendo las intervenciones en aquellas dirigidas a controlar los factores reversibles relacionados a la progresión del BIA y un segundo grupo de intervenciones enfocadas directamente al tratamiento del BIA (5).

MECANISMOS REVERSIBLES. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de receptor de angiotensina II y los betabloqueantes tienen efectos neurohormonales y antifibróticos, su uso en pacientes con BIA podría generar remodelado eléctrico y funcional auricular e impactar los desenlaces clínicos relacionados con BIA. Algunas asociaciones se han establecido de estudios retrospectivos o subanálisis, no obstante, esta hipótesis aún está por probarse en estudios de gran escala (5).

El uso de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en pacientes con apnea del sueño se ha asociado con normalización en los parámetros de onda P, disminuye las recurrencias de FA después del tratamiento con ablación (35,36).

TRATAMIENTO DEL BIA. A la fecha no existen estudios aleatorizados controlados que indiquen el inicio de medicamentos antiarrítmicos para la prevención de arritmias en pacientes con BIA. Un estudio de 32 pacientes realizado en 1989 utilizando quinidina, verapamilo y

amiodarona, demostró una reducción en la aparición de flutter auricular y FA en el seguimiento (37). Sin embargo, debido a los potenciales efectos adversos relacionados con el uso de antiarrítmicos y la falta de reproducción de estos resultados a gran escala no se recomienda el uso de antiarrítmicos profilácticos en pacientes con BIA.

El uso de anticoagulación oral en pacientes con BIA-A se fundamenta en 2 razones principales, la primera es por su fuerte asociación con FA y la segunda porque el BIA, especialmente el avanzado es considerado una condición protrombótica. A la fecha ningún estudio con asignación aleatoria ha demostrado el beneficio del inicio temprano de tratamiento anticoagulante en pacientes con BIA y sin FA documentada (16). Power y cols. (5) sugieren el inicio de terapia anticoagulante en poblaciones de alto riesgo como pacientes con ACV de causa no clara y limitaciones para el acceso a monitoreo electrocardiográfico extendido (5), sin embargo, nuestra recomendación es intensificar la detección de FA en pacientes con BIA para facilitar el diagnóstico temprano de la arritmia y con ello el inicio de la anticoagulación. Esta pregunta clínica sigue sin responder y en los próximos años se esperan los resultados de los estudios aleatorios ARCADIA y AMIABLE (38).

La revisión presentada por Power y cols. (5) resume de manera profunda el camino que ha recorrido el BIA

durante los últimos 45 años, tiempo durante el cual se identificaron sus principios anatómicos y fisiopatológicos; se definieron las características electrocardiográficas de las formas típicas y atípicas y se encontraron las complicaciones cardiovasculares asociadas a esta condición. Las aproximaciones futuras buscarán refinar el diagnóstico a partir de herramientas de uso cotidiano como el ECG, cuantificar el impacto en el control de factores de riesgo para desarrollar BIA, y definir el beneficio de intervenciones farmacológicas como la terapia neurohormonal y anticoagulación.

Queda aún mucho por conocer de una entidad que se convirtió en el legado de un electrocardiólogo apasionado, a quien en su honor se acuñó el síndrome de Bayés, no solo por sus incalculables aportes al reconocimiento de esta condición, sino más aún, por la manera en la que ha transmitido su pasión a generaciones de alumnos quienes se encargarán en los próximos años de afrontar los retos clínicos que plantea uno de los grandes síndromes cardiovasculares del siglo XXI, la insuficiencia auricular (39).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Andrés F. Miranda-Arboleda. Kingston General Hospital, 76 Stuart St, Armstrong level 3. Kingston, ON, Canada, K7L 2V7. Tel: (+1) 613 549 6666 ext 3801. Fax: 613 548 1387. Correo electrónico: mirandaarboleda@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Bayes de Luna AJ. [Block at the auricular level]. *Rev Esp Cardiol* 1979;32:5-10.
- Bayes de Luna A, Cladellas M, Oter R et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1988;9:1112-8.
- Conde D, Baranchuk A. [Interatrial block as anatomical-electrical substrate for supraventricular arrhythmias: Bayes syndrome]. *Arch Cardiol Mex* 2014;84:32-40.
- Bayes de Luna A, Platonov P, Cosio FG et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:445-51.
- Power DA, Lampert J, Camaj A et al. Cardiovascular Complications of Interatrial Conduction Block: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1199-1211.
- Bayes de Luna A, Escobar-Robledo LA, Aristizabal D et al. Atypical advanced interatrial blocks: Definition and electrocardiographic recognition. *J Electrocardiol* 2018;51:1091-1093.
- Escalante-Pérez S, Miranda-Arboleda AF, López-Gutiérrez LV, Saavedra-González YA, Baranchuk A. Bloqueo interauricular avanzado atípico: una presentación poco común del síndrome de Bayés. *Arch Cardiol Mex* 2022; Ahead of print.
- Gentile-Lorente D, Salvado-Usach T. Differential characteristics of the typical and atypical advanced interatrial block. *Arch Cardiol Mex* 2020;90:266-273.
- Elosua R, Escobar-Robledo LA, Masso-van Roesel A, Martínez-Selles M, Baranchuk A, Bayes-de-Luna A. ECG patterns of typical and atypical advanced interatrial block: prevalence and clinical relevance. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74:807-810.
- Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG et al. P Wave Parameters and Indices: A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research-A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrocardiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022;15:e010435.
- Istolahti T, Eranti A, Huhtala H et al. The prevalence and prognostic significance of interatrial block in the general population. *Ann Med* 2020;52:63-73.
- Martínez-Selles M, Martínez-Larru ME, Ibarrola M et al. Interatrial block and cognitive impairment in the BAYES prospective registry. *International journal of cardiology* 2020;321:95-98.
- Martínez-Selles M, Masso-van Roesel A, Alvarez-García J et al. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm* 2016;13:645-51.
- O'Neal WT, Zhang ZM, Loehr LR, Chen LY, Alonso A, Soliman EZ. Electrocardiographic Advanced Interatrial Block and Atrial Fibrillation Risk in the General Population. *Am J Cardiol* 2016;117:1755-9.
- Ninios I, Pliakos C, Ninios V, Karvounis H, Louridas G. Prevalence of interatrial block in a general population of elderly people. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007;12:298-300.
- Bayes de Luna A, Martínez-Selles M, Bayes-Genis A, Elosua R, Baranchuk A. What every clinician should know about Bayes syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020;73:758-762.
- Conde D, Baranchuk A, Bayes de Luna A. Advanced interatrial block as a substrate of supraventricular tachyarrhythmias: a well recognized syndrome. *J Electrocardiol* 2015;48:135-40.
- Enriquez A, Conde D, Femenia F et al. Relation of interatrial block to new-onset atrial fibrillation in patients with Chagas cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 2014;113:1740-3.
- Vicent L, Fernandez-Cordon C, Nombela-Franco L et al. Baseline ECG and Prognosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Role of Interatrial Block. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017624.
- Sadiq Ali F, Enriquez A, Conde D et al. Advanced Interatrial Block Predicts New Onset Atrial Fibrillation in Patients with Severe Heart

- Failure and Cardiac Resynchronization Therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015;20:586-91.
21. Escobar-Robledo LA, Bayes-de-Luna A, Lupon J et al. Advanced interatrial block predicts new-onset atrial fibrillation and ischemic stroke in patients with heart failure: The "Bayes' Syndrome-HF" study. *International journal of cardiology* 2018;271:174-180.
22. Lindow T, Lindqvist P. The Prevalence of Advanced Interatrial Block and Its Relationship to Left Atrial Function in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Clin Med* 2021;10:2764-74.
23. Wu JT, Zhao DQ, Li FF et al. Advanced interatrial block predicts recurrence of atrial fibrillation after accessory pathway ablation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Clin Cardiol* 2019;42:806-11.
24. Baranchuk A, Michael K, Syed U, Simpson CS, Redfeard DP. Intermittent interatrial block after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 2008;41:662-4.
25. Enriquez A, Conde D, Hopman W et al. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovascular therapeutics* 2014;32:52-6.
26. Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R et al. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key. *Europace* 2015;17:1289-93.
27. Caldwell J, Koppikar S, Barake W et al. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;39:131-8.
28. Ariyaratnam V, Puri P, Apiyasawat S, Spodick DH. Interatrial block: a novel risk factor for embolic stroke? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007;12:15-20.
29. Bayes-de-Luna A, Martinez-Selles M, Elosua R et al. Relation of Advanced Interatrial Block to Risk of Atrial Fibrillation and Stroke. *Am J Cardiol* 2020;125:1745-1748.
30. Martinez-Selles M, Elosua R, Ibarrola M et al. Advanced interatrial block and P-wave duration are associated with atrial fibrillation and stroke in older adults with heart disease: the BAYES registry. *Europace* 2020;22:1001-1008.
31. J. F, F. M-AA, P. I, A. B. Neurological complications of interatrial blocks and Bayes' syndrome. *Rev Mex Neurociencia* 2022;23:1-5.
32. Gutierrez A, Norby FL, Maheshwari A et al. Association of Abnormal P-Wave Indices With Dementia and Cognitive Decline Over 25 Years: ARIC-NCS (The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc* 2019;8:e014553.
33. Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm* 2011;8:93-100.
34. Maheshwari A, Norby FL, Soliman EZ et al. Relation of Prolonged P-Wave Duration to Risk of Sudden Cardiac Death in the General Population (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol* 2017;119:1302-1306.
35. Baranchuk A, Pang H, Seaborn GE et al. Reverse atrial electrical remodelling induced by continuous positive airway pressure in patients with severe obstructive sleep apnoea. *J Interv Card Electrophysiol* 2013;36:247-53.
36. Baranchuk A, Parfrey B, Lim L et al. Interatrial block in patients with obstructive sleep apnea. *Cardiol J* 2011;18:171-5.
37. Bayes de Luna A, Oter MC, Guindo J. Interatrial conduction block with retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias: influence of preventive antiarrhythmic treatment. *International journal of cardiology* 1989;22:147-50.
38. Iomini P, Martínez-Sellés M, Elosua R, Bayés-de-Luna A, Baranchuk A. Síndrome de Bayés, accidente cerebrovascular y demencia. *Archivos Peruanos De Cardiología Y Cirugía Cardiovascular* 2021;2:3-15.
39. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayes de Luna A, Bayes-Genis A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:222-232.

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Síndrome de Eisenmenger.

Revisión de actualización de JACC



Alexandra Arvanitaki, MD, MSc, PhD,^{a,b,c,*} Michael A. Gatzoulis, MD, PhD,^{a,*} Alexander R. Opatowsky, MD, MMSc,^d Paul Khairy, MD, PhD,^e Konstantinos Dimopoulos, MD, MSc, PhD,^a Gerhard-Paul Diller, MD, PhD,^{a,c} George Giannakoulas, MD, PhD,^b Margarita Brida, MD, PhD,^f Massimo Griselli, MD, PhD,^{a,g} Ekkehard Grünig, MD,^h Claudia Montanaro, MD,^a Peter David Alexander, MBChB,^a Rebecca Ameduri, MD,ⁱ Barbara J.M. Mulder, MD, PhD,^j Michele D'Alto, MD, PhD^k

RESUMEN

Aunque los grandes avances en el campo de la cardiología pediátrica, la cirugía cardíaca, el intervencionismo y los cuidados generales han mejorado las perspectivas de las cardiopatías congénitas, el síndrome de Eisenmenger (SE) sigue siendo una entidad clínica compleja con afectación multisistémica, que incluye eritrocitosis secundaria, aumento de la diátesis trombótica y hemorrágica, alto riesgo arritmogénico, insuficiencia cardíaca progresiva y muerte prematura. Parece claro que la mejor manera de prestar asistencia para el SE es hacerlo en centros multidisciplinarios especializados. En esta revisión, se analizan los considerables avances que se han producido recientemente en el conocimiento de la compleja fisiopatología del SE, los medios empleados para evaluar el pronóstico y la mejora de los resultados clínicos conseguidos con los tratamientos dirigidos a la hipertensión arterial pulmonar. Se delimitan, asimismo, los ámbitos en los que existe incertidumbre en diversos aspectos de la asistencia; se comentan las brechas existentes en la evidencia actual, y se examina la situación actual en los países menos privilegiados, a la vez que se proponen iniciativas para reducir la carga de la enfermedad. Por último, proponemos la aplicación de las tecnologías emergentes para mejorar la prestación y la calidad de la asistencia sanitaria para el SE y otros aspectos. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1183-1198) © 2022 American College of Cardiology Foundation.

^a Adult Congenital Heart Centre and National Centre for Pulmonary Hypertension, Royal Brompton and Harefield Hospitals, Guy's and St Thomas's NHS Foundation Trust, Imperial College, Londres, Reino Unido; ^b First Department of Cardiology, AHEPA University Hospital, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia; ^c Department of Cardiology III – Adult Congenital and Valvular Heart Disease, University Hospital Muenster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Muenster, Alemania; ^d The Cincinnati Adult Congenital Heart Disease Program, Heart Institute, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos; ^e Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canadá; ^f Division of Adult Congenital Heart Disease, Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croacia; ^g Pediatric Cardiac Surgery and Transplantation, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; ^h Centre for Pulmonary Hypertension, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital, and German Center of Lung Research (DZL), TLRC Heidelberg, Heidelberg, Alemania; ⁱ Pediatric Cardiac Surgery and Transplantation, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; ^j Department of Cardiology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; y ^k Department of Cardiology, Monaldi Hospital - "L. Vanvitelli" University, Nápoles, Italia. *Los Drs. Arvanitaki y Gatzoulis han sido primeros autores conjuntamente.

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 29 de noviembre de 2021; original revisado recibido el 10 de enero de 2022, aceptado el 18 de enero de 2022.



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

PUNTOS CLAVE

- El SE se asocia con frecuencia a eritrocitosis secundaria, trombosis, hemorragia, arritmias e insuficiencia cardíaca, y ello requiere una asistencia multidisciplinaria.
- El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y el momento apropiado para el trasplante deben determinarse con el empleo de las herramientas pronósticas.
- El diagnóstico oportuno, la mejora de la infraestructura de atención multidisciplinaria y el acceso a especialistas en cardiopatías congénitas pueden mejorar los resultados en los pacientes con SE.

El síndrome de Eisenmenger (SE), descrito por primera vez por Victor Eisenmenger¹, fue definido por Paul Wood en términos fisiopatológicos como una «hipertensión pulmonar (HP) a nivel sistémico, causada por una resistencia vascular pulmonar (RVP) elevada, con cortocircuito inverso o bidireccional a nivel aortopulmonar, ventricular o auricular»². Representa el fenotipo hemodinámico más grave de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a las cardiopatías congénitas (CC) y se produce cuando hay grandes comunicaciones interauriculares o interventriculares no reparadas, comunicaciones arteriales o formas complejas de CC, como el corazón univentricular con flujo sanguíneo pulmonar no restringido³. A pesar de los importantes avances en cardiología pediátrica y cirugía cardíaca que han mejorado drásticamente la evolución de la cardiopatía congénita en el último medio siglo⁴, el SE sigue observándose con una frecuencia de entre el 1% y el 5,6% en las cohortes de CC de los centros terciarios grandes, y ello plantea dificultades para la calidad de vida y la longevidad de los pacientes y para la asistencia sanitaria^{5,6}. El diagnóstico precoz y la reparación oportuna de la CC se han asociado a un reciente descenso del número de casos de SE en defectos cardíacos simples en los países de ingresos altos (PIA)⁷. Sin embargo, el SE puede producirse como consecuencia de una anatomía cardíaca compleja y se continúa observando en el contexto de las lesiones con cortocircuito no reparadas en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM)⁸, en los que puede aparecer en forma de manifestaciones tardías de la enfermedad que pueden ser modificables con un tratamiento médico avanzado.

El SE puede considerarse un paradigma de las CC, en el que la práctica clínica ha cambiado como resultado de la evidencia reciente que ha definido los mecanismos fi-

siopatológicos y adaptativos, la seguridad y la eficacia de los tratamientos avanzados para la HAP, y que procede en parte de ensayos clínicos aleatorios (ECA)⁹⁻¹³. Sin embargo, siguen existiendo importantes lagunas en la evidencia, y ello hace que ciertos aspectos del tratamiento continúen siendo un verdadero reto³. La estratificación del riesgo en los pacientes con SE tiene limitaciones, y las puntuaciones de riesgo derivadas de la HAP idiopática no pueden extrapolarse al SE¹⁴, ya que la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y la supervivencia difieren considerablemente.

El SE se caracteriza por una hipoxemia crónica y una afectación multiorgánica, que incluye eritrocitosis secundaria (a menudo con ferropenia) y aumento de la diátesis trombótica y hemorrágica, una alta carga arrítmica, un riesgo de infecciones y una insuficiencia cardíaca (IC) progresiva, que requiere una asistencia multidisciplinaria en centros expertos⁷. Además, los pacientes con SE son los que muestran la peor tolerancia al ejercicio de entre todos los pacientes con CC, así como la mayor prevalencia de disfunción renal^{15,16}. Como consecuencia de su escasa capacidad física y su afectación multiorgánica, la calidad de vida de estos pacientes se ve significativamente mermada en comparación con otros pacientes con CC y con los pacientes con HAP de otras etiologías^{17,18}.

Aunque los ECA han abordado la seguridad y la eficacia del tratamiento de la HAP avanzada en el SE⁹, la evidencia existente para orientar el tratamiento de muchos problemas frecuentes en los pacientes con SE es escasa, y las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales se basan en gran medida en la opinión de expertos¹⁹⁻²¹.

En esta revisión, destacamos los progresos realizados en los últimos años en el conocimiento de la compleja fisiopatología del SE, la identificación de marcadores pronósticos específicos del SE y los beneficios aportados por el tratamiento dirigido a la HAP en esta población, incluidos los de supervivencia. Delineamos los ámbitos en los que existe incertidumbre en diversos aspectos de la asistencia de los pacientes, examinamos la situación actual en los países menos privilegiados y analizamos iniciativas para reducir la carga de la enfermedad. Por último, aunque no por ello menos importante, destacamos la importancia de comprender la perspectiva de los pacientes respecto a «vivir una vida con el SE» y de considerar la posibilidad de que las tecnologías emergentes puedan aplicarse para mejorar la prestación y la calidad de la asistencia en los pacientes con SE y otros temas. En la **tabla 1** se resumen los problemas actuales de los pacientes con SE, se incluyen recomendaciones relativas al tratamiento y se indican las lagunas existentes en la evidencia disponible.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ECA** = ensayos controlados aleatorizados
- PIA** = países de ingresos altos
- PIBM** = países de ingresos bajos y medianos
- SaO₂** = saturación de oxígeno en sangre arterial

TABLA 1. Recomendaciones, lagunas existentes en la evidencia, y perspectivas futuras sobre el tratamiento de los pacientes con síndrome de Eisenmenger		
Temas	Sugerencias / Recomendaciones	Lagunas en la evidencia / Perspectivas futuras
Eritrocitosis secundaria	Las flebotomías regulares carecen de utilidad Si se contempla ensayar una flebotomía <ul style="list-style-type: none"> Solamente en centros expertos En pacientes con una hemoglobina > 22 g/dl y un hematocrito > 65% que presenten síntomas de hiperviscosidad graves en ausencia de deshidratación En volúmenes pequeños (250-500 ml) con reposición simultánea de líquidos para evitar un desequilibrio hemodinámico 	Las prácticas clínicas antiguas, no basadas en la evidencia, incluyen la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos
Ferropenia	Verificar el perfil del hierro (una saturación de transferrina < 20% es el mejor marcador de la anemia ferropénica) Suplemento oral de hierro <ul style="list-style-type: none"> Considerar los efectos secundarios gastrointestinales Suplemento intravenoso <ul style="list-style-type: none"> Administración lenta Tener cuidado para evitar las embolias gaseosas Análisis de sangre periódicos (perfil de hierro/hemograma completo)	No hay ensayos que hayan comparado los suplementos orales con los intravenosos en cuanto a su seguridad y eficacia No está claro durante cuánto tiempo deben mantenerse los suplementos de hierro
Diátesis trombótica	Debe recomendarse una anticoagulación oral en caso de arritmias auriculares y en presencia de un trombo o émbolos en la AP Los antagonistas de la vitamina K continúan siendo los anticoagulantes orales de elección a la espera de que se disponga de datos sobre la seguridad y la eficacia de los anticoagulantes orales directos	No hay ECA sobre la seguridad y la eficacia de la anticoagulación oral en la prevención primaria en el SE No hay ECA sobre la seguridad y la eficacia de los ACOD en el SE No hay ECA en los que se hayan comparado los antiagregantes plaquetarios con los anticoagulantes en la prevención primaria en el SE
Hemoptisis	No se recomienda la anticoagulación en los pacientes con hemoptisis activa o recidivante Tratamiento de apoyo <ul style="list-style-type: none"> Controlar las infecciones concomitantes de vías respiratorias, suprimir la tos, reducir la actividad física, tratar la hipovolemia y la anemia (relativa) CTPA para determinar la presencia y ubicación/origen de la hemorragia intrapulmonar Embolización mediante una espiral de las arterias bronquiales responsables, en pacientes seleccionados Puede considerarse la posible conveniencia de utilizar ácido tranexámico inhalado	No hay ECA sobre la seguridad y la eficacia de los fármacos fibrinolíticos en el SE
Arritmias	Se recomienda un restablecimiento temprano y mantenimiento del ritmo sinusal Puede considerarse la posible conveniencia de una ablación percutánea en centros especializados en pacientes con arritmias incontrolables La estimulación transvenosa requiere anticoagulación. Puede contemplarse el uso de estrategias de estimulación alternativas, incluidos los sistemas epicárdicos y sin electrodos, que se ajustarán según lo indicado por la evaluación del riesgo de cada paciente individual Puede considerarse la posible conveniencia de un DAI-S para la prevención secundaria de la muerte súbita cardíaca y en los pacientes de alto riesgo (prevención primaria, por ejemplo, disfunción ventricular grave y síncope) Conviene decantarse por un DAI-S en los pacientes que son candidatos adecuados, con indicación para un DAI que no requieren una estimulación antibradicárdica	No hay datos de seguridad a largo plazo sobre los sistemas de estimulación epicárdicos y sin electrodos No hay datos a largo plazo sobre el uso de los DAI-S en la prevención primaria Es necesario elaborar una puntuación de estratificación del riesgo mejorada para la prevención primaria de la MSC
Tratamientos avanzados para la HAP	Estratificación del riesgo de todos los pacientes en función de los predictores y las puntuaciones de riesgo disponibles (figura 1) Considerar la posible conveniencia de iniciar un ARE en monoterapia en los pacientes sintomáticos (CF de la OMS > 1) con una capacidad funcional reducida, seguido de un tratamiento combinado (con un inhibidor de la PDES) para optimizar el tratamiento del paciente Considerar la posible conveniencia de una escalada terapéutica para pasar a un tratamiento combinado triple en pacientes de alto riesgo seleccionados	Existe controversia respecto a la necesidad de utilizar tratamientos dirigidos en los pacientes asintomáticos con una 6MWD aceptable (> 450 m) No hay evidencia respecto al uso de un tratamiento combinado como terapia inicial La evidencia sobre el uso de un tratamiento combinado secuencial es escasa No hay datos sólidos sobre el uso del riociguat, los análogos de prostanoïdes y los agonistas de receptores IP
Apoyo mecánico	La asistencia circulatoria mecánica puede usarse como estrategia de rescate en el SE	El uso de ECMO-VA o DAV no ha sido bien documentado
Trasplante	Los pacientes con un riesgo elevado y sintomáticos a pesar de un tratamiento óptimo de la HAP deben ser incluidos en lista de espera para trasplante Considerar la posible conveniencia de un TP bilateral con reparación del cortocircuito en los pacientes con una CIA Considerar la posible conveniencia de un TCP en los pacientes con cortocircuitos postricuspidéos	Incertidumbre respecto al momento óptimo y la elegibilidad No hay una puntuación de riesgo validada para orientar la decisión respecto al trasplante Datos limitados respecto a la supervivencia tras el trasplante
Anestesia perioperatoria	Las intervenciones de cirugía no cardíaca deben realizarse tan solo en centros expertos y con la participación de anestesiólogos expertos Mantener un equilibrio entre el flujo sanguíneo pulmonar y el sistémico Evitar el empeoramiento de la hipoxemia	No hay datos claros que respalden el uso de la anestesia general con preferencia a la regional
Rehabilitación y ejercicio	Realizar un cribado antes de la participación, con ECG, ETT, 6MWD y PECR para evaluar la seguridad Elaborar y ofrecer un programa de entrenamiento supervisado, con un ajuste individualizado	Los datos sobre los beneficios y riesgos del ejercicio en los pacientes con SE son limitados Serán necesarios datos más detallados sobre la mejor modalidad y el mejor entorno para el entrenamiento

6MWD = distancia recorrida en 6 minutos; CIA = comunicación interauricular; PECR = prueba de ejercicio cardiorrespiratoria; ACOD = anticoagulante oral directo; ARE = antagonista de receptores de endotelina; SE = síndrome de Eisenmenger; TCP = trasplante de corazón y pulmón; TP = trasplante de pulmón; PDE-5 = fosfodiesterasa tipo-5; ECA = ensayo clínico controlado y aleatorizado; DAI-S = desfibrilador automático implantable subcutáneo; ETT = ecocardiografía transtorácica; DAV = dispositivos de asistencia ventricular; ECMO-VA = oxigenador extracorpóreo de membrana venoarterial; CF de la OMS = clase funcional de la Organización Mundial de la Salud.

AFECTACIÓN SISTÉMICA Y TRATAMIENTO

HIPOXEMIA Y ERITROCITOSIS SECUNDARIA. La hipoxemia forma parte integrante de la definición del SE y está relacionada con la inversión de la comunicación en presencia de unas presiones arteriales pulmonares sistémicas o casi sistémicas. Puede ser entre leve y grave, y es característico que empeore con el esfuerzo, incluso en un ejercicio ligero, lo cual afecta a la capacidad de ejercicio y a la respuesta respiratoria frente a este. De hecho, el cortocircuito derecha a izquierda y la enfermedad vascular pulmonar grave contribuyen a producir el espacio muerto fisiológico, que se manifiesta por una ventilación excesiva para el grado de ejercicio realizado (que se mide con la pendiente elevada de la ventilación minuto/producción de dióxido de carbono en la prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria) y la aparición temprana de disnea²². La hipoxemia suele manifestarse por una cianosis crónica, es decir, una coloración azulada de la piel y las mucosas. Sin embargo, la cianosis puede no ser tan evidente en los pacientes de color y en los que tienen niveles bajos de hemoglobina.

La hipoxemia se asocia normalmente a un aumento de la concentración de hemoglobina, el recuento de glóbulos rojos y el hematocrito (eritrocitosis secundaria); esto constituye un mecanismo compensatorio que aumenta la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y de su suministro a los tejidos periféricos²³. Esto difiere claramente de lo que ocurre en la policitemia vera asociada a la mutación JAK-2, una afección en la que todas las líneas de células sanguíneas están elevadas. Broberg *et al*²⁴ han propuesto una fórmula para calcular la concentración de hemoglobina «óptima esperada» en función de la saturación de oxígeno (SaO₂) en reposo:

$$\text{hemoglobina esperada} = 57,5 - (0,444 \times \text{SaO}_2)$$

Esta fórmula puede ser representativa de un mecanismo más complejo, en el que influyen la saturación en reposo y en ejercicio, las reservas de hierro, la vitamina B12, el ácido fólico, los niveles de eritropoyetina, el estado de la médula ósea, etc. No obstante, puede tomarse como guía.

La hipoxemia del SE se asocia también a los dedos en palillo de tambor, que se cree que son consecuencia de la desviación de los megacariocitos a la circulación sistémica, que hace que queden enclavados en los capilares y liberen factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento de origen plaquetario²⁵. También se ha propuesto que intervienen en ello las anomalías capilares significativas del pliegue ungueal descritas en el SE que reflejan un deterioro de la microvasculopatía sistémica²⁶. Además, la hipoxemia se ha asociado a múltiples efectos sistémicos, como disfunción renal, gota, formación de cálculos biliares y osteoartropatía^{15, 27}. En una amplia cohorte de pacientes con CCA, alrededor de

dos terceras partes de los pacientes con SE mostraron un deterioro de la función renal, que se asocia a una peor supervivencia¹⁵. De hecho, la hipoxia crónica afecta de forma independiente a la función renal de los pacientes con SE, tanto de forma directa como de manera indirecta a través de la eritrocitosis secundaria y la hiperviscosidad, asociadas a una glomerulopatía y a una nefropatía tubular e intersticial²⁸. En los pacientes con disfunción renal de moderada a grave, debe considerarse la posible conveniencia de un ajuste de la dosis de los fármacos diuréticos, los anticoagulantes y los tratamientos avanzados para la HAP.

La ferropenia es frecuente en el SE, y afecta a aproximadamente una tercera parte de los pacientes. Su presencia comporta un aumento subóptimo de la concentración de hemoglobina; puede afectar también a otros procesos (por ejemplo el ciclo de Krebs) y se ha asociado a una mala evolución clínica²⁹. Esta elevada prevalencia de la ferropenia es producida por la combinación de unas necesidades elevadas de hierro, una reducción de la absorción de hierro (en el intestino) y la pérdida de sangre (hemorragia digestiva o de otro tipo). Pueden administrarse suplementos de hierro de forma segura en los pacientes con CC cianóticos, incluidos los pacientes con SE, y con ello mejora su capacidad de ejercicio y su calidad de vida³⁰. La utilidad de los suplementos orales puede verse dificultada por los efectos secundarios gastrointestinales que se asocian a una mala absorción. El «tiempo hasta el efecto» prolongado puede ser otro inconveniente de los suplementos orales, en comparación con la administración por vía intravenosa. Debe considerarse la posible conveniencia de utilizar suplementos intravenosos (por ejemplo, 500 mg de carboximaltosa férrica intravenosa en administración lenta para evitar embolias gaseosas)³¹. La eritropoyesis excesiva, causada por un aumento de la actividad de la médula ósea antes de que se alcance una repleción suficiente del hierro es rara y puede provocar síntomas de los huesos largos, musculares y de hiperviscosidad grave (por ejemplo, síntomas neurológicos, trombosis). En los pacientes que presentan síntomas de tipo hiperviscosidad, se debe evaluar la posible presencia de deshidratación y otras etiologías; debe contemplarse la realización de exploraciones de imagen cerebrales para descartar la presencia de un absceso cerebral, que es una complicación frecuente, en la mayoría de los casos no mortal pero difícil de tratar en el SE^{32, 33}. Es necesaria una monitorización del perfil del hierro (en especial la ferritina y la saturación de transferrina) y un hemograma completo después de los suplementos de hierro; la duración de los suplementos orales debe determinarse de manera individualizada en cada caso.

La eritrocitosis secundaria se asocia a menudo a un recuento de plaquetas bajo, que puede ser de leve a grave; los casos graves se dan especialmente en pacien-

tes con síndrome de Down, que suelen tener un recuento de plaquetas bajo, independientemente del estado del hierro³⁴. Existe una relación inversa leve entre el grado de eritrocitosis secundaria y la trombocitopenia. En consecuencia, debe buscarse un equilibrio entre la eritrocitosis secundaria adecuada (para optimizar el aporte de oxígeno y la reología) y los posibles riesgos asociados a la hiperviscosidad y/o a la trombocitopenia grave.

Las flebotomías terapéuticas regulares carecen de utilidad en el SE, ya que causan o agudizan la ferropenia y reducen el aporte de oxígeno a los tejidos, con lo que aumenta el riesgo de eventos cerebrovasculares³⁵. El uso de flebotomías tan solo debe contemplarse para los pacientes con una elevación significativa de la concentración de hemoglobina y del hematocrito, habitualmente con cifras superiores a 22 g/dl y 65%, respectivamente, en los cuales hay también síntomas de hiperviscosidad graves sin que se aprecien causas reversibles como la deshidratación. Las flebotomías deben realizarse tan solo después de consultar con expertos en CCA y HAP, utilizando volúmenes pequeños (250-500 ml), y con la administración simultánea de líquidos intravenosos para evitar un desequilibrio hemodinámico. Siempre que se administran líquidos o productos intravenosos a pacientes con un cortocircuito derecha a izquierda, se debe tener cuidado de evitar las embolias gaseosas mediante el empleo de filtros para las vías intravenosas.

DIÁTESIS TROMBÓTICA Y HEMORRÁGICA. Los pacientes con SE presentan un aumento del riesgo tanto de eventos hemorrágicos como de eventos trombóticos. Las anomalías hemostáticas se atribuyen tanto a los trastornos plaquetarios (trombocitopenia y trombostenia) como a las anomalías de las vías de la coagulación, y se ha observado una correlación entre el aumento del hematocrito y el deterioro de la función del fibrinógeno^{36, 37}; se produce una reducción de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y el factor V, un aumento de la actividad fibrinolítica y una depleción de los múltiplos de von Willebrand más grandes³⁸.

Los eventos hemorrágicos espontáneos suelen ser de carácter menor y autolimitados (por ejemplo, hemorragia dental, epistaxis, propensión a los hematomas, menorragia), pero pueden afectar de manera significativa a la calidad de vida. La hemoptisis recidivante, que se atribuye a la hemorragia intrapulmonar y la erosión de una arteria bronquial dilatada, es la manifestación hemorrágica de carácter mayor más frecuente y puede poner en peligro la vida del paciente. No obstante, esta parece ser una causa relativamente infrecuente de muerte que explica tan solo un 3% de las muertes según un reciente estudio retrospectivo, multicéntrico internacional³³.

Sin embargo, los eventos tromboembólicos arteriales y venosos tienen un mayor impacto en la mortalidad en

el SE³³. La trombosis se asocia a la estasis sanguínea en las cámaras cardíacas y las arterias pulmonares dilatadas, a la aterosclerosis y/o disfunción endotelial, a las arritmias auriculares y a la presencia de material trombogénico (por ejemplo, conductos artificiales). Los trombos laminados en arterias pulmonares grandes, parcialmente calcificadas y aneurismáticas son comunes y pueden darse en hasta en el 30% de los pacientes³⁹. Los infartos cerebrovasculares pueden ser causados por eventos tromboembólicos (embolia paradójica, arritmia supraventricular), factores reológicos (es decir, microcitosis causada por la ferropenia y las flebotomías regulares e hiperviscosidad secundaria a la hipoxemia), disfunción endotelial o los factores de riesgo ateroscleróticos tradicionales. Además, el grado de hipoxemia y la complejidad de la CC también se han relacionado con los eventos cerebrovasculares⁴⁰.

Indicación y tipo de anticoagulación. El uso de la anticoagulación en el SE sigue siendo una cuestión controvertida y debe considerarse cuidadosamente en cada caso. Las guías actuales establecen que la anticoagulación en el SE debe ofrecerse a los pacientes con arritmias auriculares y en presencia de trombos o embolias en la AP en pacientes con un riesgo bajo de hemorragia¹⁹. Por lo tanto, la anticoagulación no se recomienda en la actualidad de forma sistemática, y debe reservarse para determinados pacientes seleccionados⁴¹. La extrapolación de las recomendaciones para la anticoagulación establecidas en la HAP idiopática (clase IIb)²¹ y la mejor detección de los trombos de la AP con técnicas de imagen avanzadas pueden explicar el uso más liberal de la anticoagulación en el SE. Sin embargo, el Registro Nacional Alemán de CC mostró que el 17,6% de los pacientes con SE fueron tratados con anticoagulantes orales, mientras que el 23,5% de los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico, sin que los datos del registro indicaran ningún efecto en la supervivencia⁵. Aunque la mortalidad combinada causada por eventos tromboembólicos y hemorrágicos no mostró una dependencia de la edad³³, la mortalidad tromboembólica fue mucho mayor en comparación con la muerte de causa hemorrágica en los pacientes con SE mayores de 60 años. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de sopesar los riesgos y los beneficios de la anticoagulación en cada paciente individual.

Hasta la fecha, no ha habido ningún ECA ni ningún estudio observacional que haya comparado directamente los antagonistas de la vitamina K con los antiagregantes plaquetarios por lo que respecta a su seguridad y eficacia en los pacientes con SE. Cuando se emplean antagonistas de la vitamina K, es necesario realizar ajustes especiales en los tubos de citrato de sodio, para tener en cuenta la eritrocitosis secundaria, tal y como recomiendan las directrices del *Clinical and Laboratory Standards Institute*⁴². Aunque se ha producido un aumento en el uso de

anticoagulantes orales directos en las CC, actualmente no hay datos suficientes para recomendar su uso en el SE⁴³.

¿Cómo tratar/prevenir la hemoptisis? El tratamiento rápido de las infecciones concomitantes de las vías respiratorias, la supresión de la tos, la reducción de la actividad física y el tratamiento de la hipovolemia y la anemia son medidas de apoyo importantes. La broncoscopia se asocia a un riesgo significativo y rara vez revela la causa de la hemoptisis; por lo tanto, generalmente se evita su empleo⁴⁴. En cambio, la angiografía pulmonar por tomografía computarizada puede determinar la presencia, extensión y localización de la hemorragia intrapulmonar. La embolización de las arterias bronquiales responsables con una espiral puede aportar un beneficio en pacientes seleccionados que presentan hemorragias recidivantes o incesantes. Se está investigando el uso de fármacos antifibrinolíticos (por ejemplo, el ácido tranexámico inhalado) que puede ser un enfoque novedoso para tratar la hemoptisis⁴⁵, pero es evidente que se necesitan más datos. No se recomienda la anticoagulación en pacientes con hemoptisis recidivante.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con SE sigue siendo desfavorable, a pesar de los recientes avances en el tratamiento médico: Se calcula que la supervivencia a 5 años es de entre el 74% y el 81%^{5, 46, 47}, mientras que la supervivencia a largo plazo es aún menor, con un 57% de pacientes que sobreviven durante 10 años tras la inclusión⁵. Algunos estudios citan tasas de supervivencia a 5 años mejores, de un 90% a 95%⁴⁸, aunque el sesgo del período de inmortalidad complica la interpretación⁴⁹. De hecho, hay que tener en cuenta que las tasas de mortalidad de la HAP asociada a una CC en los pacientes pediátricos son elevadas⁵⁰, mientras que los adultos con CC constituyen una cohorte «prevalente» de supervivientes «naturales». En general, en comparación con los pacientes adultos con HAP idiopática o con HAP tras el cierre de un cortocircuito, los pacientes con SE tienden a tener una mejor supervivencia tras el diagnóstico^{48, 51}; sin embargo, su esperanza de vida parece ser comparable a la de otros grupos de HAP⁵². Es posible que exista una ventaja comparable en el SE, a saber, una mejor adaptación a largo plazo del ventrículo derecho (VD), con una hipertrofia significativa y un «fenotipo fetal» (sobre todo en el caso de las comunicaciones postricuspidéas) y la capacidad de descomprimir el corazón derecho a través de un cortocircuito derecha a izquierda, aunque a expensas de una hipoxemia. La presencia de una CC subyacente compleja parece afectar negativamente a la supervivencia en el SE en comparación con los defectos simples⁵¹.

Las puntuaciones de riesgo que estiman la mortalidad en otros tipos de HAP no son adecuadas para los pacien-

tes con SE, dadas las claras diferencias existentes en la fisiopatología y el fenotipo clínico de estos últimos⁵³⁻⁵⁵. Hasta la fecha, hay una serie de factores pronósticos independientes individuales de la evolución clínica del SE, que se han identificado en su mayor parte en pequeños estudios retrospectivos⁵⁵: la presencia de síndrome de Down y de una comunicación pretricuspidéa, la edad avanzada, la hipoxemia más grave, la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (CF de la OMS) avanzada (\geq III), la capacidad de ejercicio reducida (evaluada mediante la prueba de la marcha de 6 minutos [6MWD] o mediante el consumo máximo de O₂ en la prueba de ejercicio cardiopulmonar), los biomarcadores séricos anormales (valores elevados de péptido natriurético aminoterminal, proteína C-reactiva, valor reducido de la filtración glomerular estimada mediante la determinación de la cistatina C o la creatinina sérica), la ferropenia (definida como una saturación de transferrina $<$ 20%)⁵⁶ y los índices ecocardiográficos de disfunción del VD. Recientemente, un gran estudio multicéntrico, que ha presentado datos de aproximadamente 1100 pacientes adultos con SE⁵⁷, ha calculado el riesgo basándose en 5 parámetros previamente descritos con una adecuada validación interna (índice C de 0,76; IC 95%: 0,71-0,81)⁵⁴. De manera similar a lo observado en otras formas de HAP, el empeoramiento clínico⁵⁶ y los antecedentes de hospitalizaciones por IC están relacionados con la mortalidad⁵⁸.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HAP. Es posible que la introducción de tratamientos avanzados de la HAP en pacientes con SE sintomáticos mejore sustancialmente los resultados clínicos¹³. El bosentán, un antagonista dual de los receptores de endotelina (ARE), fue el primer fármaco estudiado en el SE, y un ECA de pequeño tamaño mostró una mejora de la hemodinámica (disminución de la presión arterial pulmonar media y del índice de RVP) y de la capacidad de ejercicio (aumento de la distancia recorrida en la 6MWD) sin comprometer la SaO₂⁹, por lo que se recomendó su uso como fármaco de primera línea en los pacientes con SE sintomáticos^{19, 20}. Estudios posteriores confirmaron los efectos beneficiosos del bosentán sobre la clase funcional, la 6MWD, la SaO₂ en reposo y la hemodinámica⁵¹ y evidenciaron una mejora sostenida de los síntomas a largo plazo⁵⁹. Un ECA más reciente del macitentán, un ARE de nueva generación, mostró un efecto neutro en cuanto a la 6MWD, que fue el criterio de valoración principal, después de 16 semanas, pero puso de manifiesto una disminución del péptido natriurético aminoterminal en la cohorte total y una reducción del índice de RVP en el subconjunto de pacientes en los que se dispuso de una evaluación hemodinámica directa en la situación inicial y en un momento posterior en el grupo

de tratamiento activo con macitentan¹⁰. En ECA y ensayos prospectivos más pequeños de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) también se observaron efectos hemodinámicos y funcionales favorables en el SE^{60,61}. Por último, existen datos limitados sobre el uso de prostanoides intravenosos, subcutáneos o inhalados en pacientes con SE sintomáticos^{62,63}; estos fármacos se emplean generalmente como tratamiento de tercera línea; la administración inhalada o subcutánea puede ser más segura que la intravenosa, dado el potencial de embolia paradójica a través del cortocircuito derecha a izquierda, aunque la experiencia al respecto es limitada y no hay estudios comparativos⁶⁴.

A pesar de los progresos realizados, no está claro cuál es el mejor enfoque terapéutico para el uso de los tratamientos avanzados de la HAP en el SE. La práctica clínica actual en los pacientes con HAP idiopática está orientada a reducir el riesgo (tal y como se define en las guías de HP)²¹, con una estrategia proactiva de tratamiento combinado inicial (ARE + inhibidor de la PDE-5) en los pacientes de riesgo bajo e intermedio, y la adición de prostanoides parenterales en los pacientes de riesgo alto⁶⁵. Sin embargo, hay pocos datos sobre la seguridad y la eficacia del tratamiento combinado inicial y secuencial en comparación con la monoterapia en el SE. Algunos pacientes pueden permanecer estables con la monoterapia durante un período de tiempo considerable. La identificación de los pacientes con SE con mayor probabilidad de presentar deterioro temprano y, por lo tanto, con mayor probabilidad de que una intensificación proactiva del tratamiento les aporte un efecto beneficioso, sigue siendo un verdadero reto. En la actualidad carecemos de datos que respalden el inicio proactivo del tratamiento en los pacientes asintomáticos (CF I de la OMS), aunque muchos expertos creen que es probable que obtengan un beneficio a largo plazo. También se podría argumentar que es poco probable que los pacientes con SE estén realmente asintomáticos, ya que en la mayoría de ellos hay signos objetivos de un deterioro grave de su capacidad de ejercicio¹⁶.

Un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos cruzados, en el que se evaluaron los efectos del tratamiento combinado (bosentan y sildenafil) en 21 pacientes con SE (CF II y III de la OMS) demostró un aumento de la SaO₂ cuando se añadió el sildenafil, sin que hubiera otros efectos beneficiosos adicionales en la 6MWD ni en la hemodinámica durante un período de 3 meses¹¹. Otro estudio prospectivo de diseño abierto mostró una mejor capacidad funcional y una respuesta hemodinámica con la adición del sildenafil en pacientes con SE que presentaron un deterioro de su estado clínico con el empleo del bosentan en monoterapia⁶⁶. Hay datos limitados sobre el tratamiento combinado triple (con la adición de prostanoides) en el SE; la adición de prostanoides parenterales

(principalmente treprostinilo subcutáneo) en 28 pacientes con SE que presentaban una respuesta subóptima al tratamiento combinado oral doble o debido a la progresión de la enfermedad después de un período de estabilidad se asoció a una mejora en la capacidad de ejercicio, los niveles de péptidos natriuréticos y la hemodinámica⁶⁷. Además, el riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble, mejoró los parámetros funcionales y hemodinámicos en los pacientes con HAP tras la reparación de la comunicación⁶⁸; el selexipag, un nuevo agonista oral selectivo del receptor de prostaciclina IP, retrasó la progresión de la enfermedad y redujo la mortalidad en pacientes similares⁶⁹. Hay pocos datos sobre el uso de estos tratamientos en pacientes con SE⁷⁰.

Las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre las CCA recomiendan el inicio del tratamiento con un ARE en monoterapia en los pacientes con una reducción de la capacidad de ejercicio (6MWD < 450 m), seguido de un tratamiento combinado si no se alcanza una mejora del SE¹⁹. Continúa siendo objeto de controversia si los pacientes con SE y síntomas leves que tienen una 6MWD > 450 m deben ser tratados proactivamente con los tratamientos avanzados de la HAP¹³. El tratamiento del SE, incluida la intensificación oportuna de los tratamientos avanzados de la HAP o la remisión del paciente a una evaluación para un trasplante, debe realizarse de forma individualizada y sobre la base de un enfoque orientado a objetivos específicos para el SE (figura 1)⁷¹. Los pacientes en los que se inicia un tratamiento triple para la HAP deben ser evaluados simultáneamente para considerar la posible conveniencia de un trasplante, si ello es apropiado y resulta aceptable para el paciente. Los marcadores pronósticos deben evaluarse periódicamente para estratificar el riesgo de los pacientes y guiar el tratamiento^{3,14}.

TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS. Las arritmias son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con SE. Pueden alterar fácilmente la frágil, pero a menudo equilibrada, fisiología y conducir a un colapso hemodinámico. Además, plantean retos de tratamiento únicos debido al carácter de alto riesgo de las intervenciones, al aumento de los efectos adversos asociados a los tratamientos farmacológicos (por ejemplo, tirotoxicosis con la amiodarona; mayor riesgo de hemorragia con la anticoagulación) y al cortocircuito derecha a izquierda que plantea dificultades adicionales por lo que respecta a los dispositivos cardíacos implantables y los tratamientos ablativos.

Las arritmias auriculares se dividen en partes aproximadamente iguales entre las taquicardias auriculares organizadas y la fibrilación auricular, cada una de ellas con una prevalencia de aproximadamente el 15%-20%^{72,73}. Se prescriben fármacos antiarrítmicos en un 20%-30% de los pacientes, y los más frecuentes son los de clase

FIGURA 1. Propuesta de algoritmo para el tratamiento avanzado de la HAP en pacientes con SE



Se propone la monoterapia inicial con un agonista de receptores de endotelina o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 para los pacientes sintomáticos. Volver a evaluar y considerar la posible conveniencia de una escalada terapéutica para pasar a un tratamiento combinado doble en caso de empeoramiento clínico o respuesta clínica insuficiente. Contemplar un ajuste de aumento del tratamiento con la adición de prostanoides si hay una respuesta insuficiente y evaluar en el momento oportuno la elegibilidad para un trasplante. Remitir a pacientes seleccionados a un trasplante de corazón y pulmón o a un trasplante de pulmón con cierre de la comunicación tras una evaluación cuidadosa *En pacientes seleccionados y que lo acepten. †Respuesta clínica insuficiente o empeoramiento clínico. ARE = agonista de receptores de endotelina; SE = síndrome de Eisenmenger; TCP = trasplante de corazón y pulmón; TP = trasplante de pulmón; iPDE5 = inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5.

III^{72, 73}. Las bradiarritmias son menos frecuentes, y el 5% de los pacientes necesitan marcapasos debido a una disfunción del nodo sinusal o a un bloqueo AV, en proporciones similares⁷². La taquicardia ventricular no sostenida está presente en el 5%-10% de los pacientes^{72, 73} y la muerte súbita cardíaca (MSC) representa el 10%-38% de la mortalidad^{30, 63}. Hay algunas evidencias que involucran a la hipoxemia crónica y la hipertrofia ventricular en la patogenia de la MSC^{73, 74}. Los tratamientos avanzados para la HAP parecen aportar protección, aunque serán necesarios nuevos estudios para confirmarlo⁷². Las arritmias auriculares se asocian a un aumento de 3 a 9 veces de la mortalidad por cualquier causa^{29, 75}. Siempre que sea posible, se recomienda restablecer rápidamente y mantener el ritmo sinusal⁷⁶, ya que las arritmias auriculares rápidas pueden provocar hipotensión sistémica con un aumento del cortocircuito derecha a izquierda⁷⁷. El tratamiento farmacológico sigue siendo la columna vertebral del tratamiento. No obstante, parece razonable considerar la posible conveniencia de una ablación percutánea en pacientes seleccionados que presentan arrit-

mias auriculares intratables, si se realiza en un centro altamente especializado.

Los recientes avances en las tecnologías de dispositivos deberán hacer que se reconsideren las recomendaciones relativas a los marcapasos y los desfibriladores automáticos implantables (DAI). Tradicionalmente, los pacientes con SE no se han considerado candidatos habituales al empleo de un DAI^{76, 78}. Se pensaba que los riesgos superaban a los beneficios en la mayoría de los pacientes, dados los peligros que supone implantar un sistema de DAI epicárdico complejo cuando hay otros riesgos elevados de mortalidad competidores. Sin embargo, la introducción del DAI subcutáneo (DAI-S)⁷⁹ ha modificado la relación riesgo-beneficio, de modo que puede ser razonable examinar las ventajas y los riesgos de la implantación de un DAI-S para la prevención secundaria y considerar también su posible empleo en los pacientes de alto riesgo que tienen una indicación de prevención primaria, si la esperanza de vida, con un estado funcional aceptable, es superior a 1 año. Tanto para los marcapasos como para los DAI, no se recomienda el

empleo de cables transvenosos en presencia de una comunicación intracardiaca debido al mayor riesgo de tromboembolismo sistémico^{76, 78, 80}. Por lo tanto, puede contemplarse el uso de marcapasos epicárdicos cuando el empleo de estimulación es imprescindible. Sin embargo, pueden surgir situaciones en las que el implante de un marcapasos ventricular o AV sincrónico sin cables se considere la alternativa menos arriesgada⁸¹. No se ha establecido aún la seguridad a largo plazo de este enfoque, ni la necesidad y duración de la anticoagulación.

ASISTENCIA CIRCULATORIA MECÁNICA Y/O TRASPLANTE. La asistencia circulatoria mecánica puede utilizarse como estrategia puente para el trasplante en los pacientes con SE en fase terminal. Ni el uso del oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) venoarterial ni el de los dispositivos de asistencia ventricular han sido bien documentados. En un estudio se describió a 6 pacientes que recibieron este tipo de apoyo antes del trasplante de corazón y pulmón (TCP), 5 con ECMO y 1 con un dispositivo de asistencia ventricular duradera, con un buen resultado⁸².

El trasplante de pulmón o de corazón y pulmón sigue siendo el enfoque quirúrgico principal para el SE. La supervivencia sin trasplante puede ser mejor en los pacientes con SE en comparación con lo observado en los pacientes con HAP idiopática o con fibrosis quística⁸³. Sin embargo, esto es cuestionable, sobre todo en el caso de las personas que presentan cardiopatías complejas⁴⁶. Sigue habiendo controversia sobre el momento óptimo y la elegibilidad en función del tipo de CC y otros factores de riesgo. En general, en los pacientes de alto riesgo que continúan presentando síntomas a pesar de un tratamiento médico óptimo, debe considerarse oportunamente la posible conveniencia de un trasplante⁵⁴.

La *International Society of Heart and Lung Transplantation* ha descrito un descenso en el número anual de casos de TCP desde que alcanzó su máximo en 1989; el número de operaciones de este tipo se ha mantenido estable en alrededor de 50 al año en todo el mundo durante los últimos años⁸⁴. En consecuencia, la escasez de donantes ha llevado a considerar el trasplante pulmonar (TP) bilateral con reparación del defecto cardíaco como alternativa al TCP. Hay pocos datos sobre la supervivencia tras el TCP o el TP con reparación del defecto cardíaco en el SE. En un estudio de 51 TCP realizados por SE en el Hospital Papworth, se observó una supervivencia a 1, 5 y 10 años del 72,6%, 51,3% y 27,6%, respectivamente (supervivencia media de 5,1 años, supervivencia condicional de 8,8 años), similar a la supervivencia tras el TCP realizado para otras indicaciones⁸³. Recientemente, la base de datos ES Nordic ha mostrado unas tasas de supervivencia superiores, con una supervivencia a 1, 5 y 10 años del 84,1%, 69,7% y 55,8%, respectivamente (mediana de supervivencia de 12 años, mediana de supervivencia condi-

cional de casi 16 años) en 57 pacientes a los que se practicó un TCP y 6 tratados con TP bilaterales⁸⁵. Un registro nacional de EE.UU. mostró una supervivencia a corto y largo plazo similar tras el trasplante en 316 pacientes con SE tratados con TCP y en 126 pacientes tratados con TP⁸⁶. Sin embargo, cuando se estratificó el análisis según el tipo de defecto cardíaco, los pacientes con una comunicación interauricular presentaron una mejor supervivencia tras el TP que tras el TCP, mientras que los pacientes con una comunicación interventricular mostraron una mejor supervivencia tras el TCP que tras el TP; estos últimos fallecieron principalmente por insuficiencia ventricular. Por lo tanto, un enfoque de trasplante óptimo debe tener en cuenta también el tipo de defecto cardíaco existente.

REHABILITACIÓN Y EJERCICIO

Al entrenamiento con ejercicio se le ha asignado una recomendación de clase Ia en la IC izquierda, con un efecto beneficioso sobre la morbilidad y la mortalidad⁸⁷. En la HP, durante mucho tiempo no han existido estas recomendaciones de ejercicio y, de hecho, antes se desaconsejaba la actividad física por temor a la descompensación ventricular derecha y a la MSC. No está claro si los pacientes con SE deben practicar deportes o realizar entrenamientos de ejercicio y con qué intensidad, especialmente teniendo en cuenta el rápido descenso de las saturaciones de oxígeno que se produce durante el ejercicio. Una oxigenación tisular insuficiente puede provocar un deterioro de la adaptación muscular al ejercicio, un empeoramiento de los síntomas y una IC aguda. Los mecanismos fisiopatológicos que son comunes en el SE y la HAP deberían permitir, al menos en parte, una generalización a los pacientes con SE de los conocimientos existentes sobre el entrenamiento de ejercicio en la HAP. Sin embargo, la extrapolación de los datos debe realizarse con precaución.

En una reciente declaración de posicionamiento de la ESC se ha propuesto un algoritmo de evaluación integral basado en parámetros hemodinámicos, electrofisiológicos y funcionales, en lugar de las lesiones anatómicas, que permite la evaluación específica del paciente y la estratificación del riesgo de los deportistas con CC que desean participar en deportes de competición⁸⁸. Esta recomendación es coherente con la declaración de posicionamiento de la Sociedad Respiratoria Europea recientemente publicada sobre el entrenamiento de ejercicio en la HP grave⁸⁹, que recomienda un cribado preciso previo a la participación de los pacientes para mejorar la seguridad y elaborar un programa de entrenamiento ajustado de forma individualizada. En pacientes con HP y disfunción del VD, se ha puesto de manifiesto que el entrenamiento de ejercicio como complemento de un tratamiento médico óptimo mejora la capacidad de ejercicio,

la calidad de vida, el consumo máximo de oxígeno, los síntomas y posiblemente la hemodinámica⁸⁹.

Hasta la fecha, los datos existentes sobre el entrenamiento de ejercicio en pacientes con SE son escasos. Un ECA de 8 pacientes que participaron en sesiones de entrenamiento supervisadas dos veces por semana durante 3 meses con bicicleta ergométrica, comenzando con 10-25 W y aumentando hasta un máximo de 20-50 W, y manteniéndose por debajo del 80% de la frecuencia cardíaca alcanzada durante la prueba de la marcha de 6 minutos previa a la evaluación, dio lugar a una mejora significativa de la SaO₂ en reposo y de la clase funcional⁹⁰. En otro estudio prospectivo se evaluó la seguridad y la eficacia de un programa de rehabilitación con ejercicio supervisado en 20 pacientes con HAP-CC (el 50% de ellos con SE)⁹¹. Los pacientes siguieron un programa de entrenamiento específico para la HP con un inicio de 3 semanas en el hospital, seguido de otro período de 12 semanas en su domicilio. Las sesiones diarias de entrenamiento de ejercicio incluían un entrenamiento en bicicleta ergométrica a 10-60 W, un entrenamiento con mancuernas para grupos musculares específicos y una terapia respiratoria. Los pacientes presentaron una mejora significativa de la 6MWD después de 3 y 15 semanas, así como del consumo máximo de oxígeno y de la carga de trabajo máxima después de 15 semanas.

En resumen, el entrenamiento de ejercicio en el SE puede tener efectos beneficiosos sobre la capacidad de ejercicio, los síntomas y la calidad de vida, pero debe ser manejado por médicos con experiencia en la enfermedad para realizar un programa de entrenamiento eficaz e individualizado con un perfil de seguridad optimizado. Serán necesarios más estudios para investigar las modalidades de entrenamiento y el entorno más adecuados en este trastorno.

SITUACIÓN EN LOS PAÍSES DE INGRESOS BAJOS Y MEDIANOS

La combinación de pobreza, altas tasas de fecundidad y acceso limitado a la atención sanitaria en los países de ingresos bajos y medianos da lugar a un perfil distinto en cuanto a la prevalencia del SE y a la supervivencia de los pacientes afectados^{92, 93}. La disponibilidad de programas y centros especializados en CC es baja en los países de ingresos bajos y medianos, y la falta de personal cualificado y de recursos impide el diagnóstico precoz y la reparación de las CC en el momento oportuno, lo que conduce a un aumento de la proporción de pacientes que presentan un SE^{92, 94}. Además, en la mayoría de los países de ingresos bajos y medianos, los recursos económicos y otros recursos hospitalarios son limitados, por lo que las opciones de tratamiento son limitadas.⁹⁵ Aunque en los PIA la mayoría de los pacientes con SE se benefician de los tratamien-

tos avanzados para la HAP, en los PIBM la principal preocupación no reside en el debate actual sobre la monoterapia frente a la terapia combinada como tratamiento inicial del SE, sino en primer lugar en la disponibilidad de estos tratamientos. Los tratamientos dirigidos están en la lista de medicamentos caros y a menudo requieren la aprobación oficial de la comisión nacional de salud en cada caso concreto, y estas decisiones deben buscar un equilibrio con la mayor repercusión poblacional de las terapias de bajo coste y las intervenciones preventivas (por ejemplo, el saneamiento).

Serán necesarios nuevos esfuerzos de colaboración internacionales y nacionales, junto con una financiación adecuada y una autonomía de los centros de CC dentro del sector de la cardiología en general, para asegurar la identificación oportuna de la enfermedad y atender al creciente número de pacientes con CC en los PIBM. Estos esfuerzos deben ser asumidos por los responsables de las políticas sanitarias y requieren una colaboración entre la cardiología de adultos y la cardiología pediátrica, así como la inversión por parte de los PIA y el desarrollo de la cirugía de las cardiopatías congénitas, con el objetivo de lograr la igualdad de la asistencia en las diferentes regiones del mundo dentro de las limitaciones de recursos reales existentes. La colaboración entre regiones con recursos sanitarios similares para la elaboración y aplicación de directrices específicas para cada región es también imprescindible para orientar la evaluación y el tratamiento de los pacientes con SE sobre la base de la posibilidad de compartir los costes y de proveer conjuntamente de tratamientos que tengan una relación coste-efectividad favorable a nivel nacional y regional⁹⁵.

UNA BREVE ACTUALIZACIÓN SOBRE EL ÁMBITO PEDIÁTRICO

A diferencia de lo que ocurre con el SE de los adultos, la prevalencia del SE en los niños sigue sin estar clara. Los registros europeos de la HP pediátrica indican que entre el 30% y el 40% de los casos de HAP-CC se atribuyen al SE^{50, 96}. Aunque el SE suele manifestarse en la edad adulta, la CC compleja subyacente acelera su fenotipo clínico, especialmente en los niños con anomalías genéticas como el síndrome de Down, con la consiguiente hipoxemia en la infancia⁵⁰. La HAP-CC pediátrica se da en un grupo heterogéneo de pacientes con diversas formas de presentación y fenotipos, con una supervivencia global peor en los niños con SE en comparación con los adultos⁵⁰.

Los datos existentes sobre la seguridad y la eficacia de los tratamientos de la HAP avanzada en los niños con SE son escasos y se basan principalmente en ECA de adultos que han incluido niños de ≥ 12 años de edad^{9,10} o en ECA de pacientes pediátricos con HAP^{97, 98}. Se necesitan ECA

a gran escala en pacientes pediátricos con SE, al tiempo que la heterogeneidad de los fenotipos de la HAP-CC en los niños y la complejidad del SE justifican claramente el diagnóstico y el tratamiento en servicios de nivel terciario, que solamente pueden ofrecerse en centros de HAP pediátrica. Además, es necesario establecer un programa de transición funcional para que los pacientes sigan recibiendo una atención terciaria adecuada cuando lleguen a la edad adulta.

EMBARAZO

El embarazo provoca una reducción de la resistencia vascular sistémica con el consiguiente aumento del cortocircuito derecha a izquierda, la hipoxemia y, en el contexto de una trombofilia inducida, un mayor riesgo de embolia paradójica. En general, el embarazo en las mujeres con SE comporta un riesgo muy alto (clase IV materna de la OMS)⁹⁹ de eventos adversos, incluida la muerte materna y fetal. El riesgo de mortalidad materna en el SE es del 30% al 50%, con una pérdida fetal o morbilidad perinatal de aproximadamente el 30%⁹⁹. Recientemente, el *European Registry of Pregnancy and Cardiac Disease* ha descrito una mortalidad materna del 10% en 29 mujeres con SE, pero el 55% de ellas presentaron episodios de IC durante el embarazo o el puerperio¹⁰⁰. Los factores de mal pronóstico para la madre fueron el hematocrito > 60%, la SaO₂ arterial < 80%, el síncope y la HAP "fija". Así pues, a las mujeres con SE se les debe desaconsejar rotundamente el embarazo⁹⁹. Si lo hay se les ofrece la interrupción del embarazo y lo ideal es que se realice antes de la 10ª semana de gestación; el riesgo de la propia interrupción del embarazo puede ser también elevado en fases más avanzadas de la gestación.

Cuando se produce la transición tras la edad pediátrica, o antes si ello es pertinente, es necesario comentar exhaustivamente los elevados riesgos del embarazo y las posibilidades de anticoncepción efectiva y ponerla en práctica. Debe evitarse el tratamiento con estrógenos. Es necesario considerar la posible conveniencia de una anticoncepción doble con dispositivos de barrera para la pareja masculina o la mujer más implantes subdérmicos de progestágenos de liberación lenta (Nexplanon), dispositivos intrauterinos cargados de progestágeno (Mirena), o esterilización de la pareja masculina o la mujer¹². La maternidad subrogada y la adopción son opciones válidas para estas pacientes y deben comentarse estas posibilidades.

Si la paciente opta por continuar con un embarazo, a pesar del comentario exhaustivo sobre los riesgos asociados a este; los posibles eventos adversos a corto, medio y largo plazo; y el efecto sobre sus perspectivas de vida, la planificación de los cuidados debe estar alineada, en última instancia, con los valores y prioridades de la paciente. Está claro que las mujeres embarazadas con SE

deben ser tratadas en centros terciarios por equipos multidisciplinarios, que incluyan expertos en HAP y CCA, anestesiistas cardíacos, especialistas en medicina materno-fetal y personal con experiencia en cuidados paliativos centrados en el paciente. Es necesario un aumento proactivo y gradual de los tratamientos avanzados para la HAP para mantener una SaO₂ arterial > 85%, controlar las presiones cardíacas derechas y reducir la RVP. Es probable que un tratamiento óptimo de la HAP, que incluya inhibidores de la PDE5 y prostanoides parenterales, y un parto precoz sean los factores que conduzcan a mejores resultados, tanto maternos como fetales. Los ARE son teratógenos y, por lo tanto, deben evitarse o suspenderse en las mujeres embarazadas.

Tanto la cesárea como el parto vaginal son opciones razonables, cada una con riesgos específicos. La anestesia regional puede provocar una vasodilatación sistémica significativa con un empeoramiento del cortocircuito derecha a izquierda, que debe corregirse activamente. La anestesia general conlleva algunos riesgos adicionales, pero brinda la posibilidad de realizar una ecocardiografía transesofágica intraoperatoria, que podría indicar un empeoramiento de la función del VD. Se ha descrito el empleo de ECMO como apoyo periparto, con unos resultados favorables¹⁰¹. Deben tomarse todas estas decisiones clínicas y debe planificarse el parto en un centro experto, que disponga de un servicio multidisciplinario en funcionamiento para embarazos de alto riesgo. En la **tabla 2** se resumen las cuestiones que deben tenerse en cuenta cuidadosamente durante el embarazo.

ANESTESIA Y TRATAMIENTO PERIOPERATORIOS

El tratamiento perioperatorio de los pacientes con SE constituye un verdadero reto. La cirugía no cardíaca se asocia a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, como arritmias auriculares o ventriculares, hemorragias importantes, eventos tromboembólicos y muerte (5%-25%)^{32,102}. Las indicaciones de la cirugía no cardíaca deben evaluarse y comentarse cuidadosamente en un entorno multidisciplinario, y debe optarse por un tratamiento conservador si los riesgos son superiores a los beneficios esperados. Los pacientes deben ser derivados a centros expertos para el manejo perioperatorio por parte de anestesiistas e intensivistas con experiencia en el cuidado de pacientes con SE. Deben explicarse claramente al paciente los riesgos de la anestesia y debe obtenerse un consentimiento informado.

Antes de la intervención quirúrgica deben optimizarse la hidratación, los factores de la coagulación y de niveles de hierro¹⁰³. Debe considerarse la posible conveniencia de una reposición de factores de coagulación y de plaquetas en los pacientes a los que se practican intervenciones

TABLA 2. Cuestiones que deben tenerse en cuenta respecto al embarazo en las mujeres con síndrome de Eisenmenger

Indicación	El embarazo en las mujeres con SE tiene un riesgo muy elevado (IV OMSm) A las mujeres con SE se les debe desaconsejar rotundamente el embarazo
Anticoncepción	Debe evitarse el tratamiento estrogénico en dosis altas debido al riesgo de tromboembolismo Considerar la posible conveniencia de una doble anticoncepción con métodos de barrera de la pareja masculina o la mujer más implantes subcutáneos de progestágenos de liberación lenta, un dispositivo intrauterino Mirena o una esterilización masculina o femenina
Interrupción del embarazo	A poder ser realizado antes de la 10ª semana de gestación
Asesoramiento en la transición tras la edad pediátrica (a poder ser) o antes del embarazo	Es esencial para informar a los pacientes y a sus familiares acerca de los riesgos maternos y fetales
Manejo del embarazo	
Asistencia en centros expertos	Necesidad de un equipo multidisciplinario El equipo cardiaco en el embarazo debe acordar un plan de parto detallado, que incluya el modo y momento óptimos para el parto
Evitar la deshidratación	La deshidratación conduce a hipovolemia, reducción de la presión de llenado ventricular derecha, reducción de la perfusión pulmonar, hipoxemia y distrés fetal
Optimizar el tratamiento dirigido de la HAP	Los ARE están contraindicados durante el embarazo Los prostanoideos y los inhibidores de la PDE-5 (en monoterapia o en tratamiento combinado) reducen la hipoxemia y el cortocircuito derecha a izquierda y mejoran los resultados maternos Puede usarse óxido nítrico inhalado en el puerperio
Tipo de parto	Tanto la cesárea como el parto vaginal son opciones válidas Enfoque individualizado en centros expertos
Anestesia	Generalmente se prefiere la anestesia regional a la anestesia general La anestesia podría conducir a una vasodilatación sistémica significativa con agravamiento del cortocircuito derecha a izquierda, que debe corregirse activamente
Limitar la duración del parto/anestesia epidural	La contracción uterina causa una autotransfusión, que puede aumentar el gasto cardiaco en un 25% y, por consiguiente, alterar el delicado equilibrio hemodinámico que existe en el SE, con un aumento del riesgo de descompensación aguda
Evitar el parto de urgencia si es posible	Programar un parto electivo con el necesario apoyo cardiológico y anestésico La oxigenoterapia rara vez aumenta la saturación sistémica pero puede tener un efecto de vasodilatación pulmonar El uso de oxitocina debe ser objeto de una consideración cuidadosa, ya que puede tener efectos nocivos importantes
Prevenir o controlar activamente las causas frecuentes de muerte en el período periparto	La indicación para la anticoagulación, incluso en dosis profilácticas, deben ser objeto de una consideración cuidadosa individualizada para cada paciente (el embarazo se asocia a un aumento de 8 veces de la trombosis, que es aún mayor en el período periparto) teniendo en cuenta también el riesgo hemorrágico de esa paciente concreta
Hipovolemia (principalmente después del parto)	
Tromboembolismo	
Preeclampsia	Considerar cuidadosamente la posible conveniencia de un tratamiento diurético, también de forma individualizada
Hemoptisis masiva	
Hemorragia subaracnoidea	
Insuficiencia ventricular derecha incontrolable	

ARE = antagonistas de receptores de endotelina; SE = síndrome de Eisenmenger; PDE-5 = fosfodiesterasa tipo 5; IV OMSm = clase IV materna de la Organización Mundial de la Salud.

de cirugía mayor. Cabe contemplar el empleo de una flebotomía antes de una intervención quirúrgica esencial en pacientes con una trombocitopenia significativa, con el objetivo de aumentar el recuento de plaquetas y mejorar la hemostasia quirúrgica^{103, 104}. La corrección de la ferropenia también es importante en el caso de una intervención programada. Debe mantenerse una hidratación adecuada con líquidos intravenosos en el periodo perioperatorio para evitar complicaciones causadas por la hiperviscosidad.

Debe realizarse un seguimiento de los cambios hemodinámicos relacionados con la anestesia, la ventilación, el desplazamiento de líquidos o la propia intervención quirúrgica para mantener un equilibrio entre el flujo sanguíneo pulmonar y el sistémico. Debe evitarse la ventilación con presiones elevadas en las vías respiratorias, porque

puede comprometer el retorno venoso, aumentar la RVP e intensificar el cortocircuito derecha a izquierda. Es frecuente que se produzca una hipotensión sistémica tras la inducción de la anestesia, con la consiguiente desaturación arterial, como consecuencia del aumento del cortocircuito derecha a izquierda, debido a la disminución de la resistencia vascular sistémica. La administración simultánea de fármacos vasopresores podría limitar la respuesta hipotensora en la inducción de la anestesia. Como se ha descrito en el texto anterior, continúa existiendo una controversia sobre el tipo de anestesia (regional o general) que debe utilizarse en estos pacientes. En una revisión sistemática se planteó que la mortalidad perioperatoria se asocia principalmente a la intervención quirúrgica y a la enfermedad subyacente, más que al tipo de anestesia utilizada¹⁰⁵.

PERSPECTIVA DEL PACIENTE

Uno de los principales objetivos de la asistencia prestada a las personas con SE debe ser el fortalecimiento de las capacidades y la resiliencia de las personas afectadas y permitirles un manejo de su afección en su vida cotidiana mediante la educación sanitaria, la capacitación y el apoyo a los propios pacientes y a sus familias. Este enfoque mejora la adherencia al tratamiento, la calidad de vida y la colaboración con el personal sanitario¹⁰⁶. Para ello, hay que conocer a fondo la «perspectiva del paciente», con objeto de definir sus necesidades de forma holística en lugar de limitarse a evaluar las mediciones de la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Las perspectivas de los pacientes pueden evaluarse utilizando medidas de la «calidad de vida relacionada con la salud» genéricas o específicas de la enfermedad, para estimar la gravedad de esta o la respuesta al tratamiento. El estudio multicéntrico transversal APPROACHIS (*Assessment of Patterns of Patient-Reported Outcome [PRO] in Adults with CHD-International Study*) puso de manifiesto que los pacientes con una cardiopatía cianótica o un SE eran los que tenían una peor función física, salud mental y calidad de vida en comparación con los afectados por otros tipos de CC; y esto se atribuye principalmente a su peor estado funcional¹⁸. El *International Consortium for Health Outcome Measurement Standard Set for CHD* definió medidas multidimensionales de los resultados percibidos por los pacientes para su uso a lo largo de toda la vida en la CC¹⁰⁷, con objeto de facilitar la elección de los cuidados orientados al paciente.

La importancia de comprender la perspectiva individual del paciente con respecto a su experiencia de vivir de por vida con una enfermedad debe ser reconocida por los equipos de atención médica que deseen ofrecer un enfoque de asistencia centrada en el paciente, incluida la toma de decisiones compartida y los cuidados paliativos¹⁰⁸. La introducción temprana de la planificación de los cuidados avanzados y de los cuidados paliativos, junto con la gestión multidisciplinaria y el tratamiento con terapias avanzadas para la HAP, puede ayudar a mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y aliviar el impacto de la enfermedad en los pacientes y en sus familias. También permite formular un enfoque de tratamiento mutuamente acordado que se base en las preferencias y deseos de los pacientes¹⁰⁹.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Nuestra forma de abordar el SE ha evolucionado a lo largo de los años, para pasar de un enfoque pasivo a uno proactivo. Poco a poco hemos ido dejando atrás la noción de reducir la mortalidad para pasar a mejorar la calidad de vida, y hemos adoptado un nuevo paradigma que

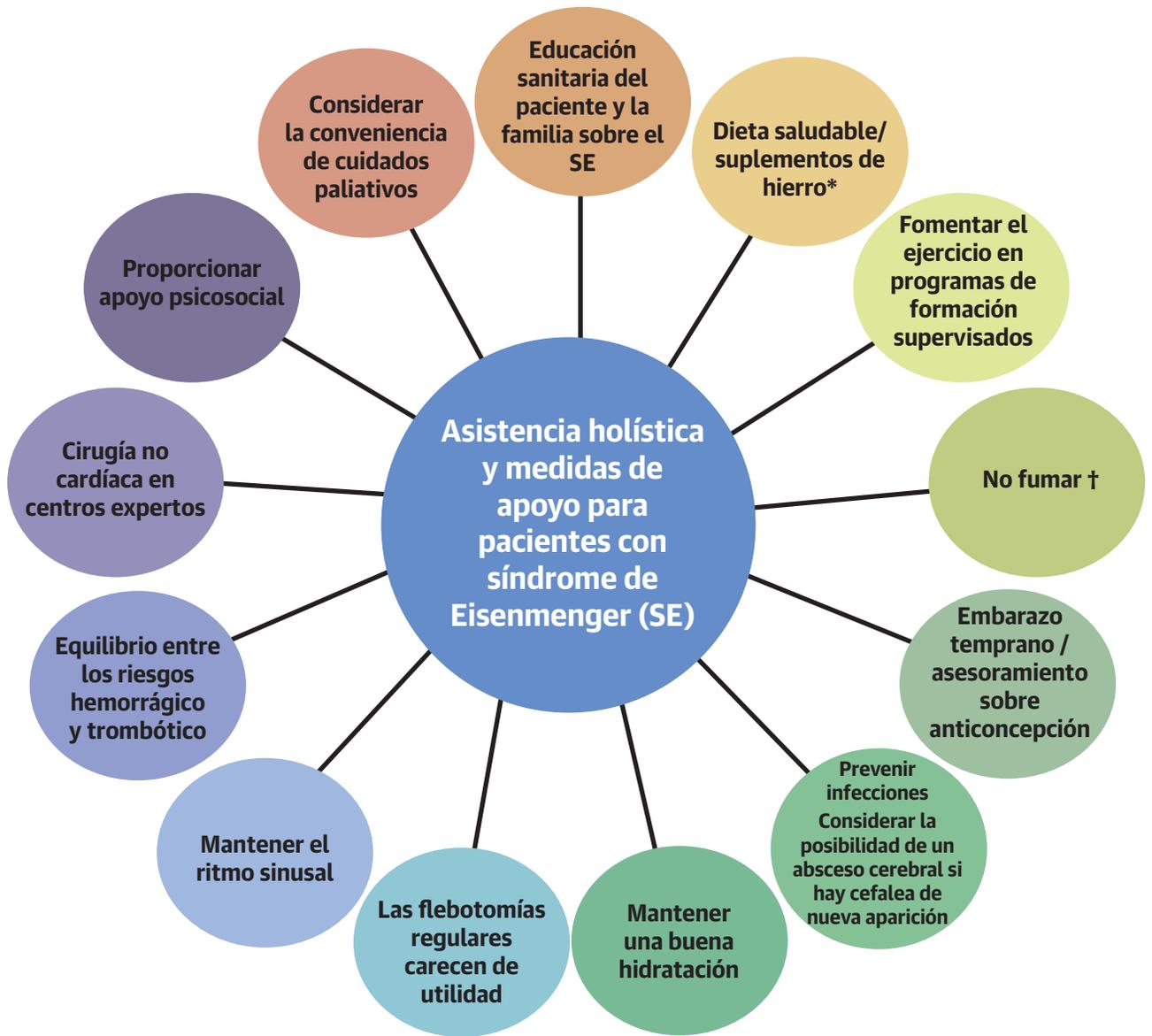
consiste en tratar eficazmente las complicaciones a lo largo de toda la vida y preparar el terreno para una trayectoria de la enfermedad nueva y más optimista¹¹⁰. Un enfoque del SE a lo largo de la vida es un nuevo reto que ayuda a establecer un marco de referencia en la evolución del paciente y a planificar el futuro. En este sentido, la investigación sobre el SE debería centrarse en la predicción de las trayectorias de la enfermedad, posiblemente mediante inteligencia artificial, para proporcionar un marco más útil para la toma de decisiones terapéuticas¹¹¹. Los algoritmos de aprendizaje profundo podrían entrenarse, por ejemplo, en conjuntos de datos internacionales multicéntricos de pacientes con SE para predecir la supervivencia y los resultados de salud, lo que permitiría a los médicos administrar los tratamientos avanzados para la HAP en el momento oportuno y prevenir las complicaciones multisistémicas.

Se necesitan ECA prospectivos basados en registros internacionales para evaluar los beneficios de aplicar en el momento oportuno una escalada terapéutica para pasar a tratamientos combinados dobles o triples en poblaciones grandes de pacientes con SE. Es posible que el empleo de variables de valoración clínicas combinadas «duras», como el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico, la hospitalización o la inclusión en lista de espera para trasplante, proporcione una evidencia sólida respecto a los efectos del tratamiento a largo plazo. Además, los avances tecnológicos permiten una puesta en común de la experiencia en el diagnóstico y el tratamiento, incluida la prevención de complicaciones, a nivel mundial y de manera más inclusiva, aunque se necesitarán recursos para poner los tratamientos avanzados para la HAP a disposición de todos los pacientes que los necesiten.

CONCLUSIONES

El SE es un trastorno multisistémico que requiere un enfoque multidisciplinario en centros de nivel terciario, donde se pueda confirmar el diagnóstico y se ofrezca un abordaje terapéutico específico y un control oportuno de las complicaciones cardíacas y de otros órganos (**Ilustración central**). Se requiere un enfoque individualizado dada la heterogeneidad de la forma de presentación, las distintas prioridades de los pacientes y las lagunas actualmente existentes en el conocimiento del tratamiento óptimo. Los pacientes deben ser informados sobre su trayectoria vital; se les debe aconsejar sobre las opciones de estilo de vida, como el ejercicio, y la prevención de la endocarditis; y las mujeres deben ser muy conscientes de los riesgos del embarazo. Centrarse en la educación sanitaria, el apoyo y el empoderamiento del paciente es fundamental para elaborar una estrategia universal en el tratamiento de esta compleja enfermedad y permitir que cada paciente con SE alcance su máximo potencial de vida.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Asistencia holística y medidas de apoyo para el paciente con síndrome de Eisenmenger



Inicio oportuno de tratamientos dirigidos para la HAP ‡

Arvanitaki A, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(12):1183-1198.

Debe considerarse la posible conveniencia de aplicar medidas de apoyo y preventivas, además del tratamiento médico avanzado, para mejorar los resultados clínicos y estabilizar el frágil equilibrio existente en los pacientes con síndrome de Eisenmenger. *En pacientes con ferropenia. †Para evitar la endocarditis y la hemoptisis. ‡Es imperativa una reevaluación detallada. SE = síndrome de Eisenmenger; HAP = hipertensión arterial pulmonar.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a la Sra. Mary McColl por aportar su perspectiva y su propia experiencia como paciente con una cardiopatía congénita compleja y síndrome de Eisenmenger.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

La Dra. Arvanitaki ha recibido el International Training and Research Fellowship EMAH Stiftung Karla Voellm. El Dr. Gatzoulis ha recibido subvenciones de formación no condicionadas de Actelion, Pfizer y GlaxoSmithKline. El Dr. Opatowsky ha recibido financiación de Actelion, Janssen y Johnson and Johnson, sin relación directa con el presente trabajo; y ha recibido financiación del Heart Institute Research Core (HIRC) para respaldar la investigación del Cincinnati Children's Heart Institute. El Dr. Khairy cuenta con el apoyo de la Cátedra de Investigación André Chagnon de Electrofisiología y Cardiopatías Congénitas. El Dr. Diller ha recibido financiación de Actelion, Daiichi-Sankyo y Bayer, sin relación con el presente trabajo; y ha recibido financiación de la Karla Völlm Foundation, para respaldar la investigación en el Departamento.

El Dr. Giannakoulas ha recibido honorarios y pagos por consultoría de Actelion Pharmaceuticals Hellas, Bayer, ELPEN, Galenica-Ferrer, GlaxoSmithKline, Pfizer, Lilly, Merck Sharp & Dohme y United Therapeutics, sin relación directa con el presente trabajo. El Dr. Grünig ha recibido pagos por conferencias y/o consultoría de Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Pfizer y United Therapeutics. La Dra. D'Alto ha recibido financiación de Actelion-Janssen, Merck Sharp & Dohme, GlaxoSmithKline y Dompé, no directamente relacionada con el presente trabajo. 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 Michael A. Gatzoulis, Royal Brompton Hospital, Adult Congenital Heart Program, Sydney Street, London, SW3 6NP, Reino Unido. Correo electrónico: m.gatzoulis@rbht.nhs.uk. O Dr Michele D'Alto, Monaldi Hospital - "L. Vanvitelli" University, Department of Cardiology, Piazzale E. Ruggieri, Naples 80131, Italia. Correo electrónico: mic.dalto@tin.it.

BIBLIOGRAFÍA

- Eisenmenger V. Die angeborenen Defecte der Kammerscheidwand des Herzens. *Z Klin Med.* 1897;32(Suppl):1-28.
- Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J.* 1958;2:755-762.
- Arvanitaki A, Giannakoulas G, Baumgartner H, Lammers AE. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management. *Heart.* 2020;106:1638-1645.
- Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007;115:163-172.
- Diller GP, Korten MA, Bauer UM, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J.* 2016;37:1449-1455.
- Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2005;26:2325-2333.
- Chaix MA, Gatzoulis MA, Diller GP, Khairy P, Oechslin EN. Eisenmenger syndrome: a multisystem disorder-do not destabilize the balanced but fragile physiology. *Can J Cardiol.* 2019;35:1664-1674.
- Kempny A, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Declining incidence and prevalence of Eisenmenger syndrome in the developed world: a triumph of modern medicine. *Heart.* 2017;103:1313-1314.
- Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114:48-54.
- Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, et al. Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome. *Circulation.* 2019;139:51-63.
- Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J.* 2010;31:1124-1131.
- Brida M, Diller G-P, Nashat H, et al. Pharmacological therapy in adult congenital heart disease: growing need, yet limited evidence. *Eur Heart J.* 2019;40:1049-1056.
- Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010;121:20-25.
- Arvanitaki A, Ntoulidi D, Giannakoulas G, Dimopoulos K. Prediction models and scores in adult congenital heart disease. *Curr Pharm Des.* 2021;27(10):1232-1244. <https://doi.org/10.2174/138161282799921011181554>
- Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2008;117:2320-2328.
- Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life-single centre experience and review of published data. *Eur Heart J.* 2012;33:1386-1396.
- Favoccia C, Kempny A, Yorke J, et al. EmPHasis-10 score for the assessment of quality of life in various types of pulmonary hypertension and its relation to outcome. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:1338-1340.
- Moons P, Luyckx K, Thomet C, et al. Physical functioning, mental health, and quality of life in different congenital heart defects: comparative analysis in 3538 patients from 15 countries. *Can J Cardiol.* 2021;37:215-223.
- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
- Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1494-1563.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46:903-975.
- Dimopoulos K, Okonko DO, Diller GP, et al. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation.* 2006;113:2796-2802.
- Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J.* 2014;35:691-700.
- Broberg CS, Jayaweera AR, Diller GP, et al. Seeking optimal relation between oxygen saturation and hemoglobin concentration in adults with cyanosis from congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:595-599.
- Arivazhagan S, Kadiravan T, Basu D, Dutta TK. Validation of the megakaryocyte fragmentation theory of finger clubbing in patients with cardio-pulmonary diseases. *Platelets.* 2014;25:317-321.
- Arvanitaki A, Giannakoulas G, Triantafyllidou E, et al. Peripheral microangiopathy in Eisenmenger syndrome: a naïfold video capillaroscopy study. *Int J Cardiol.* 2021;336:54-59.

27. Martinez-Lavin M, Amigo MC, Castillejos G, Padilla L, Vintimilla F. Coexistent gout and hyper-trophic osteoarthropathy in patients with cyanotic heart disease. *J Rheumatol.* 1984;11:832-834.
28. Flanagan MF, Hourihan M, Keane JF. Incidence of renal dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 1991;68:403-406.
29. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J.* 2006;27:1737-1742.
30. Tay EL, Peset A, Papaphylactou M, et al. Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol.* 2011;151:307-312.
31. Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2018;267:79-83.
32. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J.* 1998;19:1845-1855.
33. Hjortshøj CS, Kempny A, Jensen AS, et al. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J.* 2017;38:2060-2067.
34. Martin-Garcia AC, Arachchilage DR, Kempny A, et al. Platelet count and mean platelet volume predict outcome in adults with Eisenmenger syndrome. *Heart.* 2018;104:45-50.
35. Ammass N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:768-772.
36. Westbury SK, Lee K, Reilly-Stitt C, Tulloh R, Mumford AD. High haematocrit in cyanotic congenital heart disease affects how fibrinogen activity is determined by rotational thromboelastometry. *Thromb Res.* 2013;132:e145-e151.
37. Jensen AS, Johansson PI, Bochsen L, et al. Fibrinogen function is impaired in whole blood from patients with cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;167:2210-2214.
38. Henriksson P, Varendh G, Lundstrom NR. Haemostatic defects in cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J.* 1979;41:23-27.
39. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:634-642.
40. Jensen AS, Idorn L, Thomsen C, et al. Prevalence of cerebral and pulmonary thrombosis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Heart.* 2015;101:1540-1546.
41. D'Alto M, Diller GP. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies. *Heart.* 2014;100:1322-1328.
42. Clinical and Laboratory Standards Institute: global laboratory standards for a healthier world. Accessed November 27, 2021. <https://clsi.org>
43. Freisinger E, Gerss J, Makowski L, et al. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *Eur Heart J.* 2020;41(43):4168-4177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa844>
44. Oechslin E, Mebus S, Schulze-Neick I, et al. The adult patient with Eisenmenger syndrome: a medical update after Dana Point Part III: specific management and surgical aspects. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6:363-372.
45. Wand O, Guber E, Guber A, Epstein Shochet G, Israeli-Shani L, Shitrit D. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. *Chest.* 2018;154:1379-1384.
46. Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ, McGoon MD, Rosenzweig EB. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). *Am J Cardiol.* 2014;113:147-155.
47. Korsholm K, Andersen A, Kirkfeldt RE, Hansen KN, Mellemkjaer S, Nielsen-Kudsk JE. Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark. *Pulm Circ.* 2015;5:364-369.
48. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J.* 2014;35:716-724.
49. Diller GP, Kempny A, Inuzuka R, et al. Survival prospects of treatment naive patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart.* 2014;100:1366-1372.
50. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation.* 2011;124:1755-1764.
51. Kaemmerer H, Gorenflo M, Huscher D, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: real-world data from the International COMPERA-CHD Registry. *J Clin Med.* 2020;9(5):1456. <https://doi.org/10.3390/jcm9051456>
52. Bonello B, Renard S, Mancini J, Hubert S, Habib G, Fraisse A. Life span of patients with Eisenmenger syndrome is not superior to that of patients with other causes of pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4:341-349.
53. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest.* 2019;156:323-337.
54. Kempny A, Hjortshøj CS, Søndergaard L, Gatzoulis MA. Mortality in adult patients with Eisenmenger syndrome: 5-years perspective. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis.* 2021;2.
55. Mocerri P, Dimopoulos K, Liodakis E, et al. Echocardiographic predictors of outcome in Eisenmenger syndrome. *Circulation.* 2012;126:1461-1468.
56. Van De Bruene A, De Meester P, Voigt JU, et al. Worsening in oxygen saturation and exercise capacity predict adverse outcome in patients with Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol.* 2013;168:1386-1392.
57. Kempny A, Hjortshøj CS, Gu H, et al. Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter study. *Circulation.* 2017;135:1432-1440.
58. Ntiloudi D, Apostolopoulou S, Vasilidi K, et al. Hospitalisations for heart failure predict mortality in pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Heart.* 2019;105:465-469.
59. Hjortshøj CS, Jensen AS, Søndergaard L. Advanced therapy in Eisenmenger syndrome. *Cardiol Rev.* 2017;25:126-132.
60. Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, Shrimal D, Tyagi S. Clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in Eisenmenger syndrome—a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Congenit Heart Dis.* 2011;6:424-431.
61. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J.* 2006;151: 851.e1-851.e5.
62. Thomas IC, Glassner-Kolmin C, Gomberg-Maitland M. Long-term effects of continuous prostacyclin therapy in adults with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;168:4117-4121.
63. Nashat H, Kempny A, Harries C, et al. A single-centre, placebo-controlled, double-blind randomised cross-over study of nebulised iloprost in patients with Eisenmenger syndrome: a pilot study. *Int J Cardiol.* 2020;299:131-135.
64. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999;99:1858-1865.
65. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801889. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
66. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012;155:378-382.
67. D'Alto M, Constantine A, Balint OH, et al. The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *Eur Respir J.* 2019;54(5):1901401. <https://doi.org/10.1183/13993003.01401-2019>
68. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2015;101:1792-1799.
69. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373:2522-2533.
70. van Dissel AC, Post MC, Sieswerda GT, et al. Selexipag for pulmonary arterial hypertension in a wide range of adult congenital heart disease. *Int J Cardiol Congenit Heart Disease.* 2021;4:100144. <https://doi.org/10.1016/j.ijchd.2021.100144>
71. Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart.* 2018;104:1568-1574.

72. Chiriac A, Riley DC, Russell M, et al. Determinants of sudden cardiac death in adult patients with Eisenmenger syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014554.
73. Baskar S, Horne P, Fitzsimmons S, et al. Arrhythmia burden and related outcomes in Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2017;12:512-519.
74. Broberg CS, Prasad SK, Carr C, Babu-Narayan SV, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Myocardial fibrosis in Eisenmenger syndrome: a descriptive cohort study exploring associations of late gadolinium enhancement with clinical status and survival. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16: 32.
75. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;84:677-681.
76. Silversides CK, Salehian O, Oechslin E, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: complex congenital cardiac lesions. *Can J Cardiol.* 2010;26:e98-e117.
77. Khairy P. Arrhythmias in adults with congenital heart disease: what the practicing cardiologist needs to know. *Can J Cardiol.* 2019;35:1698-1707.
78. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Heart Rhythm.* 2014;11:e102-e165.
79. Pavsic N, Mrak M, Ksela J, Prokselj K, Zizek D. A hybrid approach to implantable cardioverter-defibrillator implantation in a patient with Eisenmenger syndrome. *Kardiol Pol.* 2020;78:167-168.
80. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study. *Circulation.* 2006;113:2391-2397.
81. Khairy P, Mondesert B, Mongeon FP, Poirier N, Thibault B. Leadless atrioventricular synchronous pacing in Eisenmenger syndrome. *Heart Rhythm Case Rep.* 2021;7:538-541.
82. Shudo Y, Kasinpila P, Lingala B, Kim FY, Woo YJ. Heart-lung transplantation over the past 10 years: an up-to-date concept. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55:304-308.
83. Stoica SC, Perreas K, Sharples LD, et al. Heart-lung transplantation for Eisenmenger's syndrome: operative risks and late outcomes of 51 consecutive cases from a single institution. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:173-174.
84. Chambers DC, Cheriakh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation report-2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:1042-1055.
85. Hjortshøj CS, Giljam T, Dellgren G, et al. Outcome after heart-lung or lung transplantation in patients with Eisenmenger syndrome. *Heart.* 2020;106:127-132.
86. Sertic F, Han J, Diagne D, et al. Not all septal defects are equal: outcomes of bilateral lung transplant with cardiac defect repair vs combined heart-lung transplant in patients with Eisenmenger syndrome in the United States. *Chest.* 2020;158:2097-2106.
87. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
88. Budts W, Pielek GE, Roos-Hesselink JW, et al. Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with Congenital Heart Disease (CHD): position statement of the Sports Cardiology & Exercise Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Adult Congenital Heart Disease and the Sports Cardiology, Physical Activity and Prevention Working Group of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2020 Nov 14;41(43):4191-4199. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa501>
89. Grunig E, Eichstaedt C, Barbera JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(2):1800332. <https://doi.org/10.1183/13993003.00332-2018>
90. Martinez-Quintana E, Miranda-Calderin G, Ugarte-Lopetegui A, Rodriguez-Gonzalez F. Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis.* 2010;5:44-50.
91. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;168:375-381.
92. Zahari N, Mat Bah MN, H AR, Thong MK. Ten-year trend in prevalence and outcome of Down syndrome with congenital heart disease in a middle-income country. *Eur J Pediatr.* 2019;178:1267-1274.
93. Zimmerman M, Sable C. Congenital heart disease in low-and-middle-income countries: Focus on sub-Saharan Africa. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184:36-46.
94. Hjortshøj CS, Jensen AS, Sørensen K, et al. Epidemiological changes in Eisenmenger syndrome in the Nordic region in 1977-2012. *Heart.* 2017;103:1353-1358.
95. Brida M, Simkova I, Jovicic L, et al. European Society of Cardiology Working Group on Adult Congenital Heart Disease and Study Group for Adult Congenital Heart Care in Central and South Eastern European Countries consensus paper: current status, provision gaps and investment required. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:445-453.
96. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart.* 2009;95:312-317.
97. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012;125:324-334.
98. Krishnan U, Takatsuki S, Ivy DD, et al. Effectiveness and Safety of Inhaled Treprostinil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Children. *Am J Cardiol.* 2012;110:1704-1709.
99. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39:3165-3241.
100. Sliwa K, Baris L, Sinning C, et al. Pregnant women with uncorrected congenital heart disease: heart failure and mortality. *J Am Coll Cardiol HF.* 2020;8:100-110.
101. Rosenzweig EB, Abrams D, Biscotti M, et al. Eisenmenger syndrome and pregnancy: novel ECMO configuration as a bridge to delivery and recovery utilizing a multidisciplinary team. *ASAIO Journal.* 2018;64:e8-e10.
102. Ammash NM, Connolly HM, Abel MD, Warnes CA. Noncardiac surgery in Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:222-227.
103. Cannesson M, Collange V, Lehot JJ. Anesthesia in adult patients with congenital heart disease. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:88-94.
104. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation.* 2007;115:800-812.
105. Martin J, Tautz T, Antognini J. Safety of regional anesthesia in Eisenmenger's syndrome. *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27:509-513.
106. Gatzoulis MA. Adult congenital heart disease: education, education, education. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:2-3.
107. ICHOM. International Consortium for Health Outcomes Measurement. Accessed November 27, 2021. <https://www.ichom.org/>
108. Khirfan G, Tonelli AR, Ramsey J, Sahay S. Palliative care in pulmonary arterial hypertension: an underutilised treatment. *Eur Resp Rev.* 2018;27(150):180069. <https://doi.org/10.1183/16000617.0069-2018>
109. Constantine A, Condliffe R, Clift P, Tulloh R, Dimopoulos K. Palliative care in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: systematic review and expert opinion. *ESC Heart Fail.* 2021;8:1901-1914.
110. Diller GP, Arvanitaki A, Opatowsky AR, et al. Lifespan perspective on congenital heart disease research: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:2219-2235.
111. Marelli A. The future of adult congenital heart disease research: precision health services delivery for the next decade. *Can J Cardiol.* 2019;35:1609-1619.

PALABRAS CLAVE cardiopatía congénita, síndrome de Eisenmenger, afectación multisistémica, hipertensión arterial pulmonar, estratificación del riesgo, tratamiento dirigido de la hipertensión arterial pulmonar

COMENTARIO EDITORIAL

Síndrome de Eisenmenger: ¿qué hemos aprendido 60 años después de su definición?



MT Subirana

Blanca Gordon MD^a; MT Subirana MD^a

Han pasado más de 60 años desde que Paul Wood¹ definiese el síndrome de Eisenmenger (SE) como la situación en la cual una comunicación interventricular, interauricular o aortopulmonar llevaba a una situación de hipertensión pulmonar (HP) a nivel sistémico con resistencias vasculares pulmonares (RVP) elevadas e inversión del cortocircuito o cortocircuito bidireccional.

Pese a los avances de los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías congénitas (CC), la prevalencia del SE en países desarrollados, todavía se sitúa en 1-3% de las CC del adulto²⁻³, siendo aún mayor en países en vías de desarrollo o en el contexto de CC complejas y/o síndromes genéticos. Representa la forma más grave de HP asociada a una CC, requiriendo un abordaje multidisciplinar.

Con el objetivo de resumir las recomendaciones existentes, los gaps en la evidencia y las perspectivas de futuro, Arvanitaki y cols.⁴, han realizado una excelente revisión, sintetizando lo aprendido en los últimos años. La temática se ha dividido en subapartados y resumido en la **tabla 1**, lo que facilita su lectura.

El eje central del SE es la hipoxemia (secundaria a la inversión del cortocircuito a través del defecto). Una hipoxemia mantenida, crónica, conduce al denominado síndrome hipoxémico crónico⁵, caracterizado por una afectación multiorgánica.

La hipoxemia conlleva una elevación del número de eritrocitos; su objetivo es aumentar la capacidad de transporte de O₂ a los tejidos. Se ha propuesto una fórmula, no exacta, pero que puede servir como guía, para calcular la concentración de hemoglobina (Hb) presuntamente óptima para un determinado nivel de saturación de O₂⁶, si bien, otros factores, aparte de la hipoxemia, intervienen en el nivel de hematocrito (déficit de hierro, de vitamina B₁₂, de ácido fólico, etc.), factores a monitorizar y corregir, si es necesario.

Una eritrocitosis elevada, especialmente cuando los niveles de Hb son inestables y tienden a un aumento progresivo puede conducir al denominado síndrome de hiperviscosidad⁵. Hace unos años, intentando evitar su aparición, se practicaban sangrías repetidas. Actualmente, tras constatar el efecto deletéreo secundario a la expoliación de hierro que las mismas comportaban, su indicación requiere la presencia de sintomatología y haber descartado otras posibles causas de ésta, como ferropenia, hipovolemia o deshidratación. La ferropenia es frecuente en estos pacientes, habiéndose constatado su papel como factor de riesgo de eventos cerebrovasculares⁷. Sumado a ello, la ferroterapia ha demostrado aumentar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de estos enfermos⁸. La reposición oral es posible, pero la absorción intestinal puede ser escasa, habiendo estudios demostrando que la administración endovenosa controlada y lenta (evitar embolias paradójicas) es segura y puede ser una opción⁹.

Otro problema en el SE es la posible coexistencia de diátesis hemorrágica y eventos tromboembólicos. Las hemorragias espontáneas suelen ser menores, pero, ocasionalmente, pueden ser importantes, y conducir a la muerte del paciente, como algunas hemoptisis¹⁰. En su manejo, aparte de las medidas ya conocidas, están bajo investigación los fármacos antifibrinolíticos, con todavía poca información¹¹. Mayor impacto en la mortalidad tienen los eventos tromboembólicos; no obstante, no se aconseja el uso rutinario de anticoagulantes¹²; ante indicaciones claras como arritmias supraventriculares, trombos pulmonares y/o eventos trombóticos recurrentes, se debe individualizar, balanceando riesgo hemorrágico versus trombótico. En el estudio multicéntrico de Hjorts-hoj y cols¹³, se observó en pacientes mayores de 60 años, una mayor mortalidad tromboembólica versus la hemorrágica, por lo que la edad puede ser un factor a tener en cuenta. Sobre el tipo de anticoagulante no existen suficientes datos para apoyar el uso generalizado de los de

^aUnidad Integrada de Cardiopatías Congénitas del Adulto Vall d'Hebron-Sant Pau, Barcelona, España

acción directa¹⁴. Mayor experiencia tenemos con los anti-vitamina K, que permiten una monitorización y mantener un rango terapéutico bajo.

En relación con el tratamiento vasodilatador pulmonar, algunos estudios retrospectivos muestran una mejor supervivencia en los pacientes tratados¹⁵. El ensayo BREATHE-5¹⁶, con bosentan mostró una mejoría en la capacidad física y en los resultados hemodinámicos, sin un empeoramiento en la saturación arterial de O₂; ello condujo a su recomendación como fármaco de primera línea en el tratamiento de los pacientes sintomáticos. Años después se realizó un estudio con otro antagonista del receptor de la endotelina (ARE), macitentan (MAESTRO¹⁷), obteniéndose un resultado neutro en relación con el objetivo primario (distancia en la prueba de la marcha), pero una reducción en los péptidos natriuréticos y las RVP. Se han realizado otros ensayos y estudios no aleatorizados con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y combinación de éstos con ARE, obteniendo también resultados clínicos y hemodinámicos favorables a su uso¹⁸⁻²¹. Sobre el uso de prostanoides existen todavía datos limitados²²⁻²⁵ y se recomienda, si es posible, evitar la vía endovenosa por el riesgo de embolismo paradójico. Un inicio precoz del tratamiento con dos fármacos es una recomendación cada vez más aceptada en el tratamiento de la HAP, pero en el SE no disponemos de datos que lo avalen. En la **figura 1**, Arvanitaki y cols.⁴ proponen una escalada terapéutica. Un empeoramiento clínico o la falta de respuesta al correspondiente tratamiento sería el detonante para indicar un cambio en la agresividad del mismo.

A pesar del impacto que las arritmias auriculares/ventriculares y la muerte súbita tiene en el SE, las indicaciones para practicar una ablación, implantar un marcapasos y/o un desfibrilador no están totalmente definidas. La disponibilidad de marcapasos sin cables o desfibriladores automáticos implantables subcutáneos, al reducir el riesgo que la presencia de cables endocavitarios representa (cortocircuito derecha-izquierda y facilidad trombogénica)^{24,25}, podría conducir a ampliar las indicaciones. En

cuanto al uso de soporte circulatorio mecánico o asistencia ventricular, disponemos de escasa información, pero ya se han reportado 6 casos en donde éstos fueron utilizados con éxito, como puente al trasplante²⁶.

Más allá de las terapias avanzadas, Arvanitaki y cols.⁴, no olvidan abordar aspectos como la actividad física y el embarazo. Destacan la importancia de mantener una vida activa, con actividad física adaptada a esta peculiar fisiopatología (desaturación con el esfuerzo), pero no se dispone todavía de unas directrices sobre el tipo de ejercicio, intensidad... Algunos datos apuntan a que un programa de rehabilitación adecuado, diseñado por expertos, puede conducir a aumentar la capacidad funcional y el consumo de O₂, e incluso mejorar la saturación basal de O₂^{27,28}. En cuanto al embarazo sigue considerándose de alto riesgo con una alta morbimortalidad tanto materna como fetal. Debemos seguir desaconsejándolo, ofreciendo una anti-concepción eficaz y la interrupción de éste, si se produce²⁹. El seguimiento del embarazo debe realizarse en centros especializados, donde exista un equipo multidisciplinar, conector de las peculiaridades y desafíos que éste representa y que han sido plasmadas eficazmente en la **tabla 2** del artículo de Arvanitaki y cols.⁴. Lo mismo aplica en relación con las intervenciones quirúrgicas no cardiológicas, las cuales deben ser siempre justificadas, ponderando riesgo/beneficio y practicarse en centros de referencia con un equipo multidisciplinar familiarizado con esta patología.

Una perspectiva, muchas veces olvidada, es la importancia que tiene el conocimiento de la enfermedad por el propio paciente y su familia. Hay que hacer una educación proactiva e involucrarlos en la toma de decisiones.

En conclusión, el SE es una enfermedad multisistémica con importantes peculiaridades y requisitos, gráficamente expuestos en la **ilustración central** del artículo de Arvanitaki y cols.⁴. Es imprescindible un trabajo en equipo, tanto a nivel clínico, como a nivel de ensayos multicéntricos y prospectivos para avanzar en el tratamiento y en el conocimiento de esta compleja patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *BMJ*, 46:755-62 (1958).
- Duffels M, Engelfriet P, Berger R, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: An epidemiologic perspective from a Dutch registry. *International Journal of Cardiology*. 120, 198-204 (2007).
- Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: Morbidity and mortality in a 5 year follow-up period - The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *European Heart Journal* vol. 26, 2325-2333 (2005).
- Arvanitaki A, Gatzoulis M, Opatowsky A, et al. Eisenmenger Syndrome. *JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol*.79(12):1183-1198 (2022).
- Oliver Ruiz M, García A. Síndrome hipoxémico crónico. *Rev Esp Cardiol*. 9, 13-22 (2009).
- Broberg C, Jayaweera A, Diller G, et al. Seeking optimal relation between oxygen saturation and hemoglobin concentration in adults with cyanosis from congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 107, 595-599 (2011).
- Perloff J, Marelli A, Miner P. Risk of Stroke in Adults With Cyanotic Congenital Heart Disease. *Circulation*. 87:1954-1959 (1993)
- Tay E, Peset A, Papaphylactou M, et al. Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome. *International Journal of Cardiology*151, 307-312 (2011).
- Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hyper-

- tension. *International Journal of Cardiology*. 267, 79-83 (2018).
10. Hjortshoj C, Kempny A, Jensen A, et al. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 38:2060-2067 (2017).
11. Wand O, Guber E, Guber A, et al. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. *Chest*. 154, 1379-1384 (2018)
12. Sandoval J, Santos L, Córdova J, et al. Does Anticoagulation in Eisenmenger Syndrome Impact Long-term Survival? *Congenit Heart Dis*. 6:333, 268-276. (2012).
13. Hjortshoj C, Kempny A, Jensen A, et al. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 38, 2060-2067 (2017)
14. Freisinger E, Gerß J, Makowski L, et al. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *Eur Heart J*. 41(43), 4168-4177 (2020).
15. Diller G, Körten M, Bauer U, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: Data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J*. 37, 1449-1455 (2016).
16. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis M, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 114, 48-54 (2006).
17. Gatzoulis M, Landzberg M, Beghetti M, et al. Evaluation of Macitentan in Patients with Eisenmenger Syndrome: Results from the Randomized, Controlled MAESTRO Study. *Circulation*. 139, 51-63 (2019).
18. Singh T, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *American Heart Journal*. 151, 851.e1-851.e5 (2006).
19. Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, et al. Clinical Efficacy of Phosphodiesterase-5 Inhibitor Tadalafil in Eisenmenger Syndrome-A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Crossover Study. *Congenit Heart Dis*. 6(5):424-31(2011)
20. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *International Journal of Cardiology*. 155, 378-382 (2012).
21. Iversen K, Jensen A, Jensen T, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *European Heart Journal*. 31, 1124-1131 (2010).
22. Nashat H, Harries C, Parfitt L, et al. A single-centre, placebo-controlled, double-blind randomised cross-over study of nebulised iloprost in patients with Eisenmenger syndrome: A pilot study. *International Journal of Cardiology*. 299, 131-135 (2020).
23. Fernandes S, Newburger J, Lang P, et al. Usefulness of Epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *American Journal of Cardiology*. 91, 632-635 (2003).
24. D'Alto M, Constantine A, Balint O et al. The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *Eur Respir J*. 21;54(5):1901401(2019)
25. van Dissel A, Post M, Sieswerda G, et al. Selexipag for pulmonary arterial hypertension in a wide range of adult congenital heart disease. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease*. 4, 100144 (2021).
26. Shudo Y, Kasinpila P, Lingala B, et al. Heart-lung transplantation over the past 10 years: an up-to-date concept. *Eur J Cardiothorac Surg*. 55: 304-308 (2019).
27. Martínez-Quintana E, Miranda-Calderín G, Ugarte-Lopetegui A, et al. Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis*. 5:44-50 (2010).
28. Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 168, 375-381 (2013)
29. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink J, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal* vol. 39 3165-3241 (2018).

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Asociación de la muerte cerebral del donante a causa de ictus con el pronóstico después de un trasplante de corazón



Takahisa Mikami, MD,^{a,b,c} Shinobu Itagaki, MD, MSc, ^d Tomohiro Fujisaki, MD,^e Toshiki Kuno, MD, PhD,^{b,f} David P. Lerner, MD,^{a,c} Joseph D. Burns, MD,^{a,c,g} Anelechi C. Anyanwu, MD^d

RESUMEN

ANTECEDENTES La causa inmediata de muerte cerebral del donante no se considera actualmente un factor de riesgo convencional en el trasplante de corazón.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo investigar el efecto de la causa de la muerte cerebral del donante en los receptores del trasplante.

MÉTODOS Con el empleo del registro *United Network for Organ Sharing*, se compararon los resultados a largo plazo de mortalidad y fallo del trasplante en los receptores de trasplantes de corazón de los Estados Unidos entre los años 2005 y 2018 en los receptores de alotrasplantes de donantes con ictus como causa de muerte cerebral (n = 3761) frente a los casos en que la causa no fue un ictus (n = 14.677). Se utilizó una ponderación de probabilidad inversa para el ajuste del riesgo. Se investigaron las interacciones entre la causa de la muerte cerebral y otros factores de riesgo convencionales derivados del donante por lo que respecta a la mortalidad del receptor.

RESULTADOS Se observó una interacción entre la causa de la muerte cerebral y la edad del donante ($P_{\text{interacción}} = 0,008$). Cuando los alotrasplantes procedían de donantes de edad igual o inferior a 40 años, el ictus como causa de la muerte cerebral se asoció a un aumento del riesgo de mortalidad (23% frente a 19% a los 5 años; HR: 1,17; IC del 95%: 1,02-1,35) y de fallo del alotrasplante (HR: 1,30; IC del 95%: 1,04-1,63). Cuando los donantes tenían más de 40 años, la causa de la muerte cerebral no mostraba asociación con los resultados.

CONCLUSIONES Como causa de muerte cerebral del donante, el ictus mostró un efecto sobre la supervivencia del receptor y del alotrasplante sustancialmente diferente en función de la edad del donante. En el caso de donantes de menor edad, el ictus se asoció a una mayor mortalidad del receptor y más fallos del trasplante, en comparación con lo observado con otras causas de muerte cerebral. La intensidad de esta asociación se reducía al aumentar la edad del donante, de tal manera que el aumento del riesgo dejaba de observarse en los donantes de edad superior a aproximadamente 40 años. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1063-1072) © 2022 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

^a Department of Neurology, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^b Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Mount Sinai Beth Israel, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^c Division of Neurology, Lahey Hospital & Medical Center, Burlington, Massachusetts, Estados Unidos; ^d Department of Cardiovascular Surgery, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, The Mount Sinai Hospital, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^e Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Mount Sinai St Luke's and West, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^f Department of Cardiology, Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center, Bronx, Nueva York, Estados Unidos; y ^g Department of Neurosurgery, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

Andrew Civitello, MD, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo. Christie Ballantyne, MD, ha actuado como 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 16 de noviembre de 2021; aceptado el 20 de diciembre de 2021.

A diferencia de lo que ocurre con el origen de otros órganos, como el riñón y el hígado, en el caso del corazón los alotrasplantes proceden generalmente de donantes con muerte cerebral. En los inicios del trasplante, los trasplantes en dominó brindaron una oportunidad única de obtención del corazón de donantes vivos para un alotrasplante¹. Las observaciones clínicas y de laboratorio sobre la diferente evolución de los alotrasplantes de donantes vivos en comparación con los de donantes en muerte cerebral convencionales avivaron el interés por la investigación sobre el efecto de la muerte cerebral y sus correspondientes efectos sobre el alotrasplante²⁻⁷. Se observó que el ictus como causa de la muerte cerebral se asociaba a una menor calidad del alotrasplante y a un mayor desecho de estos órganos, pero esos resultados no se confirmaron en estudios más modernos^{4,6,8-11}. En consecuencia, en comparación con otros factores más intuitivos específicos del donante o del órgano que afectan directamente a la calidad del alotrasplante, como la edad del donante y la función ventricular izquierda del órgano, se ha prestado menos atención a la causa de la muerte cerebral como factor pronóstico en la época más reciente. Es posible que los resultados contradictorios presentados en la literatura tengan su origen en las características de los estudios previos con un diseño unicéntrico, las diferencias entre países y períodos de tiempo y el hecho de no tener en cuenta suficientemente factores de confusión significativos¹². En consecuencia, llevamos a cabo un estudio de cohorte retrospectivo, de ámbito nacional, para investigar el efecto del ictus como causa de la muerte cerebral en los resultados observados tras el trasplante de corazón en la época moderna del trasplante en los Estados Unidos.

MÉTODOS

ORIGEN DE LOS DATOS. Se utilizaron los datos del registro *United Network for Organ Sharing* (UNOS), una base de datos nacional específica de trasplantes de los Estados Unidos. El registro recoge prospectivamente los datos a nivel de paciente de toda la población de trasplantes de los Estados Unidos e incluye información sobre donantes, candidatos a trasplante y receptores de cada una de las intervenciones de trasplantes de órganos desde 1987. El conjunto de datos utilizado para este estudio se estableció el 10 de junio de 2019.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES. Se realizó un análisis de cohorte multicéntrico retrospectivo, en el que se compararon los resultados tras el trasplante según la causa inmediata de la muerte cerebral del donante en pacientes adultos receptores de un trasplante de corazón aislado primario en los Estados Unidos entre el 1 de enero de 2005 y el 10 de abril de 2018. Utilizamos las siguientes categorías de causas de muerte del donante,

que se han venido empleando en el registro UNOS desde 1992: accidente cerebrovascular o ictus (ictus), lesión cerebral traumática (LCT), anoxia (anoxia) y tumor cerebral. Estas causas de muerte cerebral del donante se clasificaron de forma dicotómica como ictus o no ictus (anoxia, LCT y tumor cerebral)⁸. Los criterios de exclusión fueron la edad del receptor < 18 años, la edad del donante < 15 años, el retrasplante y el trasplante de órganos múltiples. El período de estudio se inició en 2005, que fue cuando se comenzaron a utilizar los modernos dispositivos de asistencia ventricular continua, y finalizó 14 meses antes de la fecha de disposición de los datos, según lo establecido en las recomendaciones del UNOS. Investigamos también las tendencias en el uso de alotrasplantes según la causa de muerte cerebral del donante. Este estudio fue aprobado por el Programa de Protección de Sujetos Humanos de la Facultad de Medicina Icahn de Mount Sinai. La aprobación incluyó una exención del requisito de consentimiento informado.

VARIABLES DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO. La variable de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa. Las muertes registradas en el conjunto de datos del UNOS se determinaron a través de la red *Organ Procurement and Transplant Network* o se verificaron a partir de la Lista de Confirmación del Estado de los Pacientes alojada en Secure Enterprise (actualizada hasta el 10 de junio de 2019). La variable de valoración secundaria fue el fallo del alotrasplante. La definición del fallo del alotrasplante incluyó el debido a un fallo primario del injerto, el rechazo agudo y el rechazo crónico, según la base de datos del UNOS.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas con una distribución normal se presentaron en forma de media \pm DE y se compararon con la prueba de t de Student. Las variables continuas con una distribución no normal se presentaron en forma de mediana (RIC) y se compararon con la prueba de suma de rango de Wilcoxon. Las variables cualitativas se expresaron en forma de proporciones y se compararon con la prueba de X^2 de Pearson.

Utilizamos una ponderación inversa de probabilidad del tratamiento (IPTW) y una ponderación por solapamiento. La IPTW es un método basado en una puntuación de propensión que aplica un ajuste respecto a las diferencias en las características medidas, para crear un equilibrio exacto en la media de cada covariable medida, con lo que se intenta imitar los siguientes atributos importantes de los ensayos controlados y aleatorizados: población de estudio clínicamente pertinente, equilibrio de covariables y precisión¹³. La IPTW se calculó teniendo en cuenta las siguientes variables del receptor: edad, sexo, raza, etiolo-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

DME = diferencia media estandarizada

IPTW = ponderación inversa de probabilidad del tratamiento

LCT = lesión cerebral traumática

UNOS = *United Network for Organ Sharing*

gía de la insuficiencia cardiaca, índice de masa corporal, enfermedad cerebrovascular previa, diabetes mellitus, antecedentes de cirugía cardiaca, estado funcional, forma de pago principal, nivel de estudios, aclaramiento de creatinina y uso de diálisis, bilirrubina total, resistencia vascular pulmonar, uso de fármacos inotrópicos en el momento del trasplante, uso de un dispositivo de asistencia ventricular en el momento del trasplante, uso de respiración mecánica en el momento del trasplante, clasificación del grado de urgencia UNOS en el momento del trasplante, total de días en lista de espera y año del trasplante, además de las siguientes variables del donante: edad, sexo, raza, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, uso de fármacos inotrópicos, episodio de parada cardiaca, tiempo de isquemia, tabaquismo, consumo de cocaína, hipertensión, diabetes mellitus y cáncer. El equilibrio entre los grupos del conjunto de datos reponderado mediante la IPTW se evaluó con la diferencia media estandarizada (DME) absoluta. Una DME < 0,10 indica que las covariables están bien equilibradas y respalda el supuesto de un equilibrio entre los grupos de estudio. Las ponderaciones resultantes se emplearon para reponderar la población del estudio. Se calcularon las tasas de incidencia ajustadas junto con los IC de la mortalidad y del fallo del trasplante, mediante un método de remuestreo (*bootstrap*), utilizando la población reponderada.

Se generaron las curvas de supervivencia con el empleo del método de Kaplan-Meier. Se ajustaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular los valores de HR. La incidencia acumulada de fallos del trasplante se estableció con el empleo de un análisis de riesgos competidores, tomando la mortalidad como riesgo competidor. Se utilizó un modelo de riesgos con una subdistribución proporcional para el cálculo de los valores de HR. La tasa anual de uso de alotrasplantes se calculó a partir del número de alotrasplantes implantados, dividido por el número de candidatos donantes en cada año natural. La tendencia se evaluó con la prueba de Cochran-Armitage.

Realizamos varios análisis de sensibilidad. En primer lugar, evaluamos los efectos de las interacciones entre la causa inmediata de la muerte cerebral y los factores de riesgo convencionales para la mortalidad y para el fallo del trasplante (edad, sexo, raza, fracción de eyección y tiempo de isquemia) en cuanto a la supervivencia del receptor mediante la adición de un término de interacción al modelo de supervivencia de Cox ([tabla 1 del Suplemento](#)). Dado que había una interacción significativa entre la edad del donante y la causa de la muerte cerebral, determinamos el efecto de la causa de la muerte cerebral dependiente de la edad en la mortalidad del receptor utilizando un contraste de los coeficientes de regresión calculados a partir de los modelos de riesgos proporcionales de Cox y se presentó mediante *splines* naturales con

nudos calculados a las edades de 20, 30 y 50 años. La edad a la que se observó que la estimación puntual de la HR para la mortalidad del receptor cruzaba el valor de 1 se utilizó como edad de corte para dividir la cohorte de estudio. En segundo lugar, después de observar que había una interacción entre la causa de la muerte cerebral y la edad del donante, ampliamos nuestra búsqueda de términos de interacción para incluir los factores del receptor; con objeto de investigar si alguno de los factores del receptor podía modificar los resultados principales del estudio. En tercer lugar, realizamos un análisis con punto de referencia temporal (análisis *landmark*) de la incidencia de la mortalidad y del fallo del trasplante utilizando un punto de corte de 60 días después del trasplante, con un cálculo de los valores de HR para los eventos aparecidos desde el trasplante hasta los 60 días y desde los 60 días hasta el final del estudio, para evaluar un posible efecto de la causa inmediata de muerte cerebral del donante que fuera dependiente del tiempo. En cuarto lugar, para investigar con mayor detalle las características del donante asociadas a la causa de la muerte cerebral, analizamos por separado la base de datos de candidatos donantes del UNOS, que contiene datos de candidatos donantes para todos los tipos de trasplantes de todos los órganos. Se extrajeron las siguientes variables hemodinámicas y clínicas, que no se incluyeron en el análisis principal debido a un número considerable de valores no disponibles, y se compararon entre los donantes con ictus y sin ictus, estratificados por edad del donante: presión arterial media, índice cardíaco, presión arterial pulmonar sistólica y diastólica, presión capilar pulmonar enclavada, presión venosa central, tiempo desde el ingreso en el hospital hasta el diagnóstico de muerte cerebral y tiempo desde el ingreso hasta el pinzamiento aórtico. Por último, para tener en cuenta los valores no disponibles, introdujimos el método de ecuación encadenada, que es un enfoque alternativo validado para analizar datos incompletos¹⁴. Este método reemplaza los valores no disponibles por otros valores plausibles creando patrones múltiples de llenado de los datos para evitar todo posible sesgo causado por los datos no disponibles. Creamos el conjunto de datos imputados utilizando métodos de imputación múltiple y repetimos todos los análisis.

Todas las pruebas fueron bilaterales: se consideró estadísticamente significativo un nivel de alfa de 0,05. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el empleo de la versión 3.6.2 del lenguaje de programación R (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTADOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO Y TENDENCIAS EN EL USO DE ALOTRASPLANTES. De la cohorte de 28.201 pacientes que cumplían los criterios de inclusión se excluyeron

TABLA 1. Características iniciales del donante y el receptor según las causas de muerte cerebral

	Total (n = 18.438)	Antes del ajuste según la IPTW			Después del ajuste según la IPTW		
		Sin ictus (n = 14.677)	Ictus (n = 3761)	DME	Sin ictus (n = 14.677)	Ictus (n = 3761)	DME
Receptor							
Edad, años	53,4 ± 12,4	53,1 ± 12,5	54,3 ± 12,0	0,10	53,9 ± 12,3	53,9 ± 12,2	< 0,01
Mujeres	4573 (24,8)	3400 (23,2)	1173 (31,2)	0,18	4113 (28,0)	1054 (28,0)	< 0,01
Raza				0,04			0,06
Afroamericanos	3908 (21,2)	3107 (21,2)	801 (21,3)		3109 (21,2)	797 (21,2)	
Blancos	12.271 (66,6)	9782 (66,6)	2489 (66,2)		9835 (67,0)	2481 (66,0)	
Hispanos	1475 (8,0)	1150 (7,8)	325 (8,6)		1097 (7,5)	338 (9,0)	
Otras	784 (4,3)	638 (4,3)	146 (3,9)		635 (4,3)	145 (3,9)	
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,3 ± 4,8	27,4 ± 4,8	27,0 ± 4,9	0,07	27,0 ± 4,8	27,0 ± 4,9	< 0,01
Etiología de la insuficiencia cardíaca				0,04			< 0,01
Idiopática	6771 (36,7)	5449 (37,1)	1322 (35,2)		5244 (35,7)	1344 (35,7)	
Isquémica	6621 (35,9)	5247 (35,7)	1374 (36,5)		5412 (36,9)	1387 (36,9)	
Otras	5046 (27,4)	3981 (27,1)	1065 (28,3)		4021 (27,4)	1030 (27,4)	
Enfermedad cerebrovascular	1059 (5,7)	827 (5,6)	232 (6,2)	0,02	871 (5,9)	223 (5,9)	< 0,01
Diabetes	5286 (28,7)	4214 (28,7)	1072 (28,5)	< 0,01	4273 (29,1)	1095 (29,1)	< 0,01
Cirugía cardíaca previa	7273 (39,4)	5789 (39,4)	1484 (39,5)	< 0,01	5772 (39,3)	1479 (39,3)	< 0,01
Estado funcional en el momento del trasplante				0,02			< 0,01
Excelente	2940 (15,9)	2350 (16,0)	590 (15,7)		2301 (15,7)	590 (15,7)	
Moderado	9072 (49,2)	7189 (49,0)	1883 (50,1)		7300 (49,7)	1871 (49,7)	
Malo	6426 (34,9)	5138 (35,0)	1288 (34,2)		5075 (34,6)	1300 (34,6)	
Pago principal: seguro privado	9039 (49,0)	7249 (49,4)	1790 (47,6)	0,04	7035 (47,9)	1803 (47,9)	< 0,01
Nivel de estudios				0,04			< 0,01
Universidad	10.434 (56,6)	8363 (57,0)	2071 (55,1)		8188 (55,8)	2098 (55,8)	
Enseñanza secundaria	7348 (39,9)	5801 (39,5)	1547 (41,1)		5960 (40,6)	1527 (40,6)	
Enseñanza secundaria inicial	656 (3,6)	513 (3,5)	143 (3,8)		529 (3,6)	136 (3,6)	
Aclaramiento de creatinina				0,08			< 0,01
> 50 ml/min	14.470 (78,5)	11.578 (78,9)	2892 (76,9)		11.377 (77,5)	2915 (77,5)	
30-50 ml/min	2912 (15,8)	2292 (15,6)	620 (16,5)		2397 (16,3)	614 (16,3)	
0-30 ml/min	401 (2,2)	285 (1,9)	116 (3,1)		377 (2,6)	97 (2,6)	
En diálisis	655 (3,6)	522 (3,6)	133 (3,5)		526 (3,6)	135 (3,6)	
Bilirrubina mg/dl	0,7 (0,5-1,1)	0,7 (0,5-1,1)	0,7 (0,5-1,1)	0,02	0,7 (0,5-1,1)	0,7 (0,5-1,1)	< 0,01
Resistencia vascular pulmonar, UW	2,1 (1,4-3,0)	2,1 (1,4-3,0)	2,2 (1,5-3,1)	0,06	2,1 (1,4-3,1)	2,1 (1,4-3,1)	< 0,01
Uso de fármacos inotrópicos en el trasplante	7272 (39,4)	5677 (38,7)	1595 (42,4)	0,08	6038 (41,1)	1547 (41,1)	< 0,01
DAV en el trasplante	7560 (41,0)	6235 (42,5)	1325 (35,2)	0,15	5597 (38,1)	1434 (38,1)	< 0,01
Uso de respirador en el trasplante	242 (1,3)	187 (1,3)	55 (1,5)	0,02	197 (1,3)	50 (1,3)	< 0,01
Estado 1A de UNOS	10.581 (57,4)	8602 (58,6)	1979 (52,6)	0,12	8085 (55,1)	2072 (55,1)	< 0,01
Tiempo de espera, d	96 (29-259)	98 (30-263)	91 (25-243)	0,06	89 (27-248)	95 (28-253)	< 0,01
Año del trasplante	2013 (2009-2016)	2013 (2010-2016)	2012 (2009-2015)	0,16	2012 (2009-2015)	2012 (2009-2015)	0,02

Continúa en la página siguiente

los pacientes en los que no se disponía de información clínicamente pertinente (figura 1 del Suplemento). La población final del estudio la formaron 18.438 pacientes

a los que se practicó un trasplante de corazón, de los cuales 3761 (20,4%) recibieron alotrasplantes de donantes en los que el ictus era la causa inmediata de la muerte

TABLA 1. Continuación

	Total (n = 18.438)	Antes del ajuste según la IPTW			Después del ajuste según la IPTW		
		Sin ictus (n = 14.677)	Ictus (n = 3761)	DME	Sin ictus (n = 14.677)	Ictus (n = 3761)	DME
Donante							
Edad, años	32,0 ± 11,2	29,6 ± 10,3	41,2 ± 10,1	1,14	38,1 ± 11,2	38,1 ± 10,2	< 0,01
Mujeres	5384 (29,2)	3535 (24,1)	1849 (49,2)	0,54	5930 (40,4)	1520 (40,4)	< 0,01
Raza				0,13			0,23
Afroamericanos	2968 (16,1)	2289 (15,6)	679 (18,1)		2354 (16,0)	603 (16,0)	
Caucásicos	11.930 (64,7)	9674 (65,9)	2256 (60,0)		10.063 (68,6)	2249 (59,8)	
Hispanos	2977 (16,1)	2296 (15,6)	681 (18,1)		1898 (12,9)	762 (20,3)	
Otras	563 (3,1)	418 (2,8)	145 (3,9)		362 (2,5)	147 (3,9)	
Cociente de peso donante-receptor				0,15			< 0,01
< 0,8	2614 (14,2)	2204 (15,0)	410 (10,9)		1684 (11,5)	432 (11,5)	
0,8-1,2	12.225 (66,3)	9744 (66,4)	2481 (66,0)		9728 (66,3)	2493 (66,3)	
> 1,2	3599 (19,5)	2729 (18,6)	870 (23,1)		3265 (22,2)	837 (22,2)	
Consumo de cigarrillos	2486 (13,5)	1696 (11,6)	790 (21,0)	0,26	2760 (18,8)	707 (18,8)	< 0,01
Consumo de cocaína	3313 (18,0)	2822 (19,2)	491 (13,1)	0,17	2250 (15,3)	577 (15,3)	< 0,01
Hipertensión	2768 (15,0)	1349 (9,2)	1419 (37,7)	0,72	3807 (25,9)	976 (25,9)	< 0,01
Diabetes	638 (3,5)	421 (2,9)	217 (5,8)	0,14	780 (5,3)	200 (5,3)	< 0,01
Cáncer	276 (1,5)	186 (1,3)	90 (2,4)	0,08	346 (2,4)	89 (2,4)	< 0,01
Fracción de eyección VI, %	60 (55-65)	60 (55-65)	60 (59-65)	0,12	60 (56-65)	60 (57-65)	< 0,01
Uso de fármacos inotrópicos				0,03			< 0,01
Sin uso de fármacos inotrópicos	10.329 (56,0)	8248 (56,2)	2081 (55,3)		8053 (54,9)	2064 (54,9)	
1	7039 (38,2)	5567 (37,9)	1472 (39,1)		5767 (39,3)	1478 (39,3)	
≥ 2	1070 (5,8)	862 (5,9)	208 (5,5)		857 (5,8)	220 (5,8)	
Episodio de parada cardíaca	1264 (6,9)	1106 (7,5)	158 (4,2)	0,14	779 (5,3)	200 (5,3)	< 0,01
Tiempo de isquemia, h	3,1 (2,4-3,8)	3,1 (2,4-3,8)	3,2 (2,4-3,8)	0,01	3,1 (2,4-3,8)	3,2 (2,4-3,8)	< 0,01

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (RIC) salvo que se indique lo contrario.
IPTW = ponderación inversa de probabilidad del tratamiento; VI = ventrículo izquierdo; DME = diferencia media estandarizada; UNOS = United Network for Organ Sharing; DAV = dispositivo de asistencia ventricular.

cerebral. La mediana del periodo de seguimiento fue de 4,0 años (RIC: 2,0-5,0 años). El uso de alotrasplantes procedentes de donantes en los que el ictus era la causa de la muerte cerebral se mantuvo constante ($p = 0,16$) y esta fue la menos frecuente de las causas de muerte cerebral a lo largo del periodo de estudio: un 13,8% en 2005 y un 15,2% en 2018 (figura 2 del Suplemento).

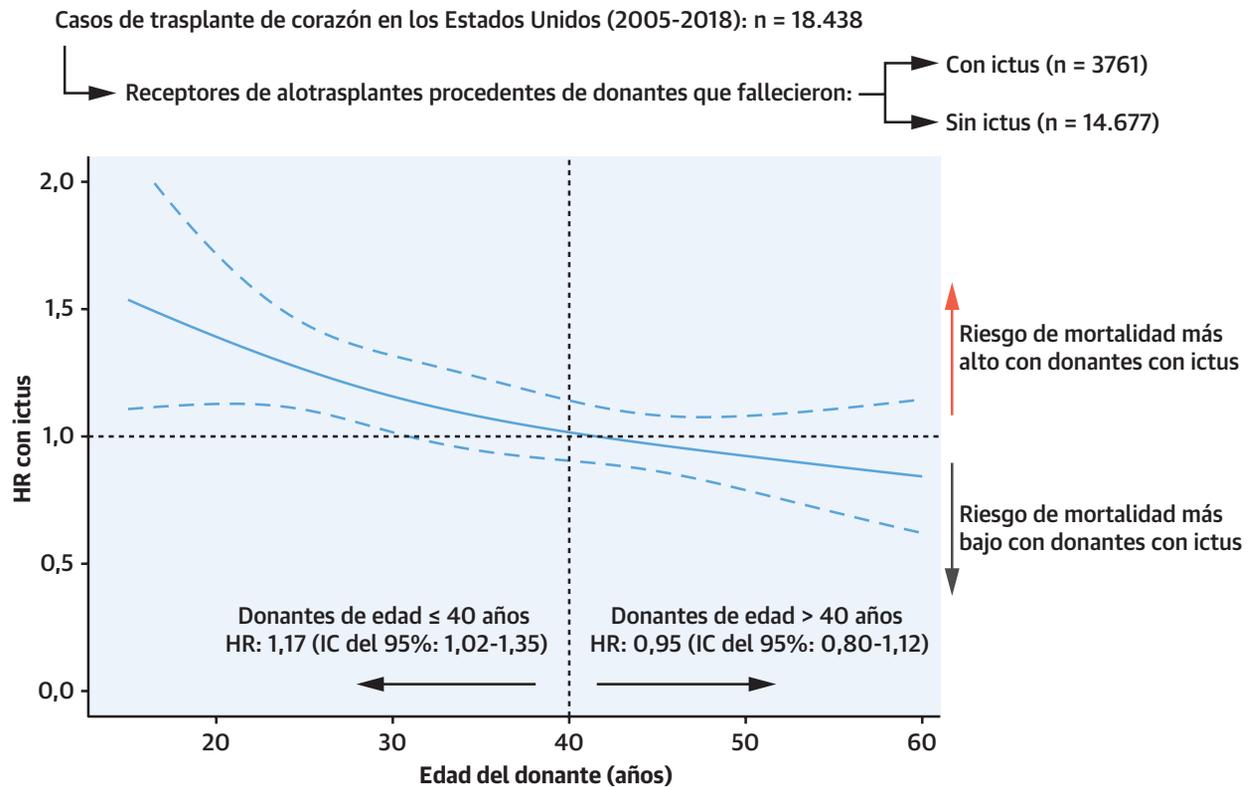
CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE Y DEL RECEPTOR.

Los donantes con un ictus como causa de la muerte cerebral tenían una mayor probabilidad de ser de mayor edad y mujeres, y de tener antecedentes de tabaquismo, hipertensión y cáncer. Era menos probable que tuvieran antecedentes de consumo de cocaína o de parada cardíaca (tabla 1). Los receptores de alotrasplantes de donantes con ictus tenían una mayor probabilidad de ser mujeres, de estar recibiendo fármacos inotrópicos en el momento del trasplante y de pasar menos tiempo en lista de espera

para trasplante y era menos probable que hubieran sido tratados con un dispositivo de asistencia ventricular antes del trasplante. La IPTW creó unas cohortes bien equilibradas en cuanto a las características iniciales del receptor y del donante (tabla 1).

MORTALIDAD. En la cohorte global tras el ajuste mediante IPTW, no hubo diferencias en el riesgo de mortalidad durante el período de seguimiento entre los pacientes que recibieron alotrasplantes de donantes con ictus y los que recibieron alotrasplantes de donantes sin ictus (HR ajustada: 1,07; IC del 95%: 0,96-1,19). La causa de muerte cerebral del donante mostró una interacción significativa con la edad del donante ($p_{\text{interacción}} = 0,008$) (tabla 1 del Suplemento). Así pues, se elaboró un gráfico correspondiente al modelo para la HR de la mortalidad del receptor dependiente de la edad del donante y se compararon visualmente los receptores de alotrasplan-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Riesgo de mortalidad dependiente de la edad con el empleo de alotrasplantes procedentes de donantes con ictus y sin ictus



Mikami T, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(11):1063-1072.

La HR para la mortalidad en los receptores de un alotrasplante procedente de donantes cuya causa de muerte cerebral ha sido o no un ictus se representa gráficamente en relación con la edad del donante como variable continua (línea continua). Las líneas a trazos indica los IC del 95 que se obtuvieron con un remuestreo bootstrap. La línea horizontal en el valor 1,00 indica una ausencia de diferencias en función del ictus del donante.

tes de donantes con ictus y los receptores de alotrasplantes de donantes sin ictus (**ilustración central**). Observamos un aumento inverso respecto a la edad en el riesgo de mortalidad del receptor asociado al uso de alotrasplantes procedentes de donantes con ictus. Este aumento del riesgo de mortalidad fue más prominente cuando el donante era de menor edad y persistía hasta la edad de 40 años.

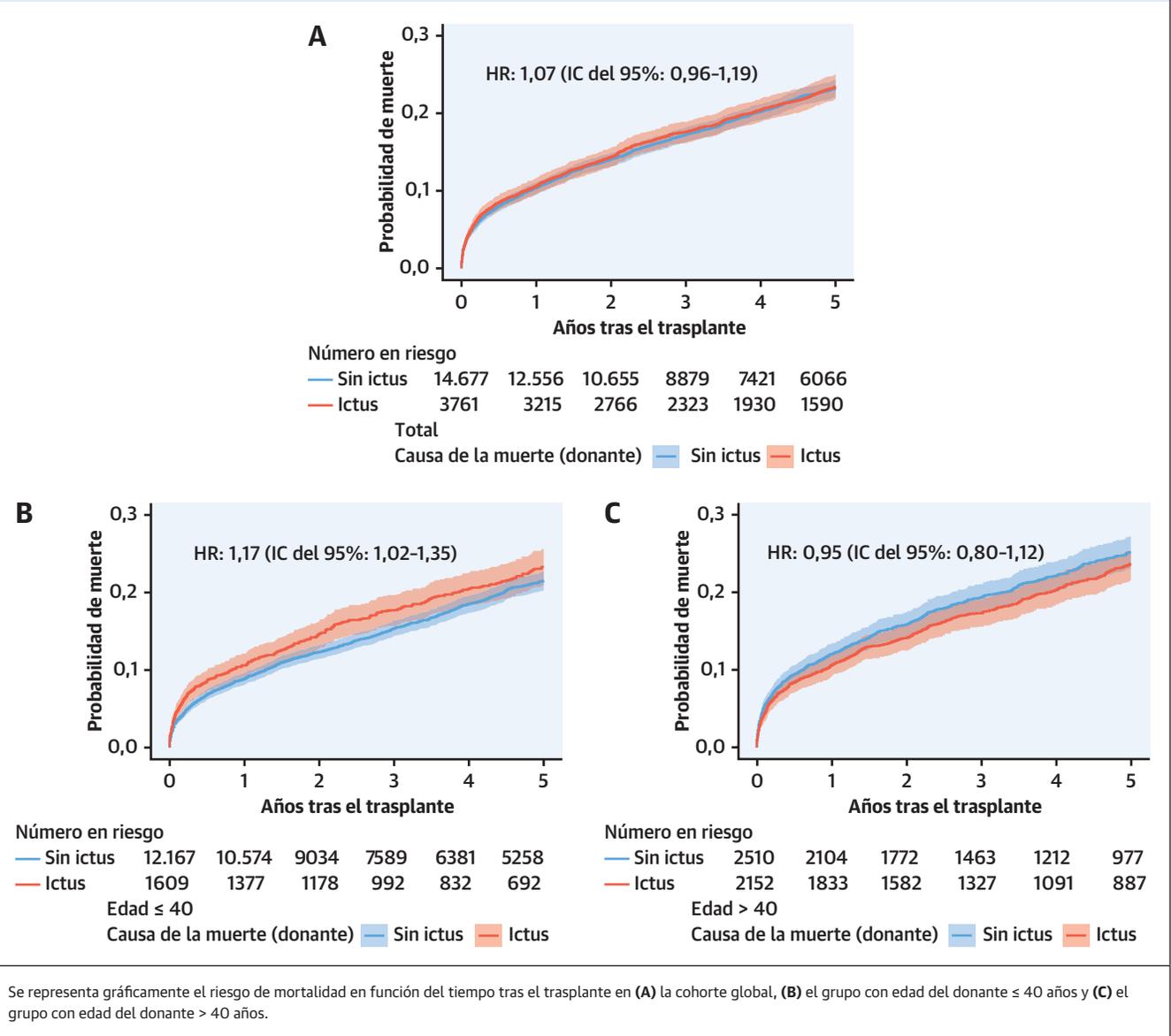
Después de dividir la cohorte del estudio tomando como valor de corte la edad del donante de 40 años y aplicar una reponderación, con unas características iniciales de receptor y de donante bien equilibradas en cada subgrupo de edad (**tablas 2 y 3 del Suplemento**), el valor de HR ajustada de la mortalidad del receptor fue de 1,17 (IC del 95%: 1,02-1,35) en la cohorte de edad del donante igual o inferior a 40 años y de 0,95 (IC del 95%: 0,80-1,12) en la cohorte de donantes de edad superior a 40 años (**figura 1**). Según lo indicado por el análisis con punto de referencia temporal, este aumento del riesgo de

mortalidad fue máximo en los primeros 60 días después del trasplante (**figura 3 del Suplemento**).

Las tasas ajustadas de eventos de muerte a los 2 meses, 6 meses, 1 año y 5 años del trasplante se muestran en la **tabla 4 del Suplemento** y en la **figura 4 del Suplemento**. En los receptores de alotrasplantes de donantes sin ictus, la tasa de mortalidad aumentó en función de la edad del donante. En cambio, en los receptores de alotrasplantes de donantes con ictus, esta relación lineal entre edad del donante y mortalidad no se mantenía, de tal manera que los donantes de menor edad correspondían a una mortalidad superior a la de algunos de los grupos con mayor edad del donante.

FALLO DEL ALOTRASPLANTE. Después de dividir la cohorte del estudio tomando como valor de corte la edad del donante de 40 años y aplicar una reponderación, con unas características iniciales de receptor y de donante bien equilibradas en cada subgrupo de edad (**tablas 2 y 3 del Suplemento**), el uso de alotrasplantes de donantes

FIGURA 1. Mortalidad después del trasplante de corazón estratificada según las causas de muerte cerebral del donante



con ictus se asoció a un riesgo de fallo del alotrasplante durante el seguimiento superior en los casos de donantes de menor edad (HR ajustada: 1,30; IC del 95%: 1,04-1,63) pero no en los casos de donantes de mayor edad (HR ajustada: 1,03; IC del 95%: 0,78-1,36) (figuras 5 y 6 del Suplemento). El análisis con punto de referencia temporal puso de manifiesto que el aumento del riesgo venía dado por lo ocurrido en los primeros 60 días siguientes al trasplante (figura 7 del Suplemento). El tipo de fallo del alotrasplante durante los primeros 60 días fue predominantemente un fallo primario del trasplante. Las proporciones de tipos de fallo del alotrasplante, estratificadas según el período posterior al trasplante, se muestran en la tabla 5 del Suplemento.

El análisis de sensibilidad puso de manifiesto que este efecto del ictus del donante en la mortalidad del receptor y el fallo del trasplante, que era dependiente de la edad, tenía una interacción con la resistencia vascular pulmonar del receptor en el momento del trasplante, de tal manera que este efecto se observaba predominantemente en los receptores que tenían una resistencia vascular pulmonar superior (figuras 8 y 9 del Suplemento).

Los datos imputados para los valores no disponibles confirmaron los resultados observados en el análisis principal (tablas 6 y 7 del Suplemento).

DONANTES DE MENOR EDAD CON ICTUS COMO CAUSA DE LA MUERTE. Los parámetros hemodinámicos del donante antes de la obtención del órgano, el tiempo

entre el ingreso y la muerte cerebral y el tiempo entre el ingreso y el pinzamiento de la aorta de todos los candidatos donantes para todos los trasplantes de órganos (que no se incluyeron en el análisis principal debido a la falta de un número sustancial de datos) se extrajeron y se estratificaron según la edad y la causa de la muerte (tabla 8 del Suplemento y figura 10 del Suplemento). Los donantes de menor edad que murieron por un ictus tenían unos parámetros hemodinámicos clínicamente similares a los de los que fallecieron por causas distintas del ictus. En los donantes de menor edad, el tiempo entre el ingreso y la muerte cerebral fue significativamente mayor en los donantes con ictus que en los donantes sin ictus (3,4 días [RIC: 3,2-3,6 días] en los donantes con ictus frente a 2,8 días [RIC: 2,8-2,9 días] en los donantes sin ictus; $p < 0,001$), y esta diferencia se mantuvo tras la inclusión del tiempo entre la muerte cerebral y el pinzamiento de la aorta (tiempo entre el ingreso y el pinzamiento: 5,0 días [RIC: 4,8-5,2 días] en donantes con ictus frente a 4,3 días [RIC: 4,2-4,4 días] en donantes sin ictus; $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

En esta investigación de ámbito nacional de todos los receptores y candidatos a donantes de trasplante de corazón de los Estados Unidos en la época moderna, observamos que la tasa de uso de alotrasplantes de donantes cuya causa de muerte cerebral había sido un ictus se mantuvo estable y fue inferior a la de los alotrasplantes de donantes con todas las demás causas de muerte cerebral. Además, como causa inmediata de la muerte cerebral, el ictus tuvo un efecto sobre la supervivencia del receptor y del alotrasplante que fue sustancialmente diferente en función de la edad del donante. En el caso de los donantes de menor edad, el ictus como causa de la muerte cerebral del donante se asoció a una mayor mortalidad del receptor y más fallos del alotrasplante, en comparación con las demás causas de muerte cerebral. Esta asociación se reducía al aumentar la edad del donante, de tal manera que el aumento del riesgo dejaba de darse en el caso de los donantes de una edad superior a aproximadamente 40 años.

Una de las experiencias especiales que se produjeron cuando se empezaron a utilizar los trasplantes de corazón fue la donación de alotrasplantes de donantes vivos¹. En los estudios clínicos se observó una mayor supervivencia de los receptores de donantes vivos en comparación con los donantes con muerte cerebral, y esta observación fue respaldada por los resultados de los experimentos de laboratorio y en animales^{2, 3, 15-18}. Esta observación inicial indicó que la muerte cerebral tenía efectos negativos en el alotrasplante y llevó a la realización de estudios en los que se intentó aislar el efecto pronóstico de la causa específica de la muerte cerebral del donante en cuanto a los resulta-

dos en el receptor. En estudios unicéntricos se ha sugerido que la hemorragia intracraneal o el ictus tienen valor predictivo para la disfunción del alotrasplante, la vasculopatía coronaria del alotrasplante y la mortalidad del receptor, pero estos resultados no se confirmaron en estudios más recientes ni tampoco en los estudios en los que se ha utilizado el registro UNOS^{4-7, 9-11, 19}. Estos resultados contradictorios pueden explicarse por diferencias en el diseño de los estudios, la época en la que se realizaron y la región geográfica, así como por el hecho de no tener en cuenta las interacciones con otros factores, como la edad del donante, y la causa de la muerte cerebral, como se observó en nuestro estudio¹². Intentamos aislar el efecto independiente que tenía la causa de la muerte cerebral en los resultados obtenidos tras el trasplante mediante un ajuste exhaustivo respecto a las características iniciales y realizando una investigación detallada de las interacciones. Observamos que el ictus como causa de la muerte cerebral se asociaba a una peor supervivencia del receptor y del alotrasplante únicamente cuando los donantes tenían una edad inferior a aproximadamente 40 años. El carácter dependiente inversamente de la edad, no intuitivo, de este riesgo puede explicarse en parte por la falta de los efectos adversos debidos al ictus como causa de muerte cerebral del donante en los resultados del trasplante de corazón observada en Europa, en donde los donantes tienden a ser de mayor edad que en los Estados Unidos^{11, 20}.

Hay varias explicaciones posibles para la modificación dependiente de la edad del efecto del ictus del donante en el riesgo de mortalidad en los receptores de alotrasplantes de corazón. En primer lugar, el ictus hemorrágico, y en particular la hemorragia subaracnoidea, es más frecuente en las poblaciones de pacientes de menor edad²¹⁻²³. Un estudio previo de la epidemiología del ictus puso de manifiesto que, si bien el ictus isquémico constituía la mayor parte de los ictus en personas de 35-44 años de edad, sucedía lo contrario en el grupo de edad de 15 a 34 años, en el que la mayoría de los ictus fueron hemorrágicos²². De igual modo, una investigación epidemiológica de las tendencias en la mortalidad por ictus en los adultos jóvenes de los Estados Unidos entre los años 1989 y 2009, que es muy pertinente para los donantes con ictus de nuestro estudio, puso de relieve que el ictus hemorrágico, y no el ictus isquémico, era la etiología predominante en los pacientes de edad < 45 años, y suponía hasta un 75% del total de eventos de ictus²⁴. En comparación con los demás tipos de ictus y otras causas de muerte cerebral, el ictus hemorrágico causa un aumento más brusco de la presión intracraneal, que podría conducir a una mayor frecuencia y gravedad de la lesión miocárdica y un deterioro transitorio o permanente de los alotrasplantes²⁵. En segundo lugar, el ictus a una edad temprana, y en especial cuando no se asocia a factores de riesgo tradicionales como la hipertensión no controlada, puede ser un indicador indirecto de una vascu-

lopatía subyacente inherente. Esta predisposición puede estar correlacionada con la vasculopatía coronaria del alotrasplante²⁶. En tercer lugar, en los pacientes de menor edad pueden realizarse evaluaciones más prolongadas que en los pacientes de mayor edad para determinar la muerte cerebral. De hecho, en nuestro análisis adicional de todos los candidatos a donantes, los donantes de menor edad que fallecieron por ictus tuvieron un intervalo de tiempo entre la llegada al hospital y el diagnóstico de muerte cerebral superior al observado en los que fallecieron por causas distintas del ictus. Esta diferencia no se daba en los donantes de mayor edad. Un período de tiempo mayor entre la presentación inicial y la muerte cerebral puede exponer al alotrasplante a agresiones fisiológicas más nocivas.

Es de destacar que nuestros análisis con puntos de referencia temporales y nuestros análisis de sensibilidad agregaron algunos matices al efecto dependiente de la edad observado para el ictus del donante en la supervivencia del receptor; este efecto parecía venir dado predominantemente por el período inmediato después del trasplante, a causa de un fallo primario del alotrasplante, y se observó de manera más significativa en los receptores con una mayor resistencia vascular pulmonar. Estos resultados podrían sugerir una mayor afectación de la función ventricular derecha. En estudios previos se ha observado que el aumento agudo de la presión intracraneal y la elevación de las catecolaminas, que se ha propuesto que se producen de manera más significativa después de un ictus hemorrágico en los donantes de menor edad, afectan al ventrículo derecho de manera más predominante que al izquierdo^{27, 28}. Es posible que este deterioro de la función ventricular derecha no sea detectado o se subestime antes de la obtención del órgano, pero podría manifestarse por una disfunción ventricular derecha clínicamente relevante y en última instancia por un fallo primario del alotrasplante, tan solo después del implante de este en el receptor. Es probable que la disfunción ventricular derecha no identificada fuera menos tolerada por los receptores con una resistencia vascular pulmonar más elevada, como se observó en nuestro estudio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La IPTW se calculó basándose únicamente en las variables medidas, y es posible que haya factores de confusión residuales. El registro UNOS no diferencia el ictus en los subtipos hemorrágico e isquémico, y ello impide poner a prueba la hipótesis de que la mayor frecuencia de ictus hemorrágicos en los donantes con ictus de menor edad en comparación con los de mayor edad explique la asociación dependiente de la edad con los resultados desfavorables en estos donantes por lo que respecta al receptor y al trasplante. Además, en los parámetros hemodinámicos hubo un número sustancial de valores no disponibles, por lo que no se investigaron como factores

pronósticos. Se sabe que la carga del corazón donante se modifica tras la muerte cerebral y la diferencia en las características de carga cardíaca solo se caracterizó de manera indirecta con los datos disponibles²⁹. En la versión actual de los datos del UNOS no se documenta la función ventricular derecha del donante, y no se ha confirmado aún si la insuficiencia ventricular derecha no detectada es uno de los mecanismos que explican el efecto dependiente de la edad que mostró el ictus del donante en el fallo del trasplante en nuestro estudio. Nuestra conclusión debe interpretarse con precaución en el contexto de cada receptor. El efecto nocivo del ictus como causa de la muerte cerebral podría contrarrestar en parte el efecto beneficioso de una menor edad del donante, pero esto no sugiere necesariamente que este grupo concreto de donantes deba ser evitado ya que los alotrasplantes procedentes de este grupo continúan teniendo una mejor calidad y produciendo una mayor supervivencia que los de la mayor parte de grupo de donantes de mayor edad. Nosotros sugerimos, en cambio, que los donantes jóvenes con un ictus como causa de la muerte cerebral constituyen un grupo que podría estudiarse para identificar factores modificables que expliquen la asociación con un peor resultado del receptor, con objeto de mejorar los resultados globales del trasplante de corazón.

CONCLUSIONES

En la época moderna del trasplante de corazón, la causa de la muerte cerebral del donante tuvo consecuencias pronósticas para la supervivencia del receptor y del alotrasplante. Concretamente, el ictus, en comparación con los demás tipos de muerte cerebral, mostró una asociación inversa con la edad por lo que respecta al riesgo de mortalidad del receptor y de fallo del trasplante, de tal manera que, hasta una edad del donante de aproximadamente 40 años, el ictus como causa de muerte se asoció a un aumento del riesgo de mortalidad del receptor y de fallo del alotrasplante. Estos resultados sugieren que existe una oportunidad de identificar factores modificables que expliquen esta asociación para poder introducir cambios en el manejo de los candidatos donantes de esta cohorte de menor edad que puedan conducir a una mejora de los resultados del trasplante. Estos resultados son también en cierta medida tranquilizadores en cuanto a que, en donantes de mayor edad, el ictus como causa de la muerte cerebral tiene un efecto menor o bajo en los resultados y, por lo tanto, no debe considerarse un factor independiente que impida el uso de los alotrasplantes.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Shinobu Itagaki, Department of Cardiovascular Surgery, Mount Sinai Medical Center, 1190 Fifth Avenue, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: shinobu.itagaki@mountsinai.org.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS: La causa de la muerte cerebral en los donantes de trasplantes de corazón

tiene consecuencias pronósticas por lo que respecta a la supervivencia del receptor y del alotrasplante. A diferencia de lo que ocurre con otros tipos de muerte cerebral, el ictus muestra una asociación con el fallo del trasplante y con la mortalidad del receptor que tiene una dependencia inversa de la edad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias nuevas investigaciones para mejorar los resultados del trasplante cardiaco cuando la muerte cerebral del donante se debe a un ictus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yacoub MH, Khaghani A, Aravot D, Fitzgerald M, Banner N, Radley-Smith R. Cardiac transplantation from live donors. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:102.
2. Anyanwu AC, Banner NR, Radley-Smith R, Khaghani A, Yacoub MH. Long-term results of cardiac transplantation from live donors: the domino heart transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:971-975.
3. Anyanwu AC, Banner NR, Mitchell AG, Khaghani A, Yacoub MH. Low incidence and severity of transplant-associated coronary artery disease in heart transplants from live donors. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:281-286.
4. Tsai FC, Marelli D, Bresson J, et al. Use of hearts transplanted from donors with atraumatic intracranial bleeds. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:623-628.
5. Mehra MR, Uber PA, Ventura HO, Scott RL, Park MH. The impact of mode of donor brain death on cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:806-810.
6. Yamani MH, Lauer MS, Starling RC, et al. Impact of donor spontaneous intracranial hemorrhage on outcome after heart transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4:257-261.
7. Singhal AK, Sheng X, Drakos SG, Stehlik J. Impact of donor cause of death on transplant outcomes: UNOS registry analysis. *Transplant Proc*. 2009;41:3539-3544.
8. Khush KK, Menza R, Nguyen J, Zaroff JG, Goldstein BA. Donor predictors of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation. *Circ Hear Fail*. 2013;6:300-309.
9. Sorabella RA, Guglielmetti L, Kantor A, et al. Cardiac donor risk factors predictive of short-term heart transplant recipient mortality: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Transplant Proc*. 2015;47:2944-2951.
10. Joyce DL, Li Z, Edwards LB, Kobashigawa JA, Daly RC. Predicting 1-year cardiac transplantation survival using a donor-recipient risk-assessment tool. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:1580-1590.
11. Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, et al. Optimization of heart allocation: the transplant risk score. *Am J Transplant*. 2019;19:1507-1517.
12. Kobashigawa J, Khush K, Colvin M, et al. Report from the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2017;17:2559-2566.
13. Thomas LE, Li F, Pencina MJ. Overlap weighting: a propensity score method that mimics attributes of a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;1-2.
14. Rubin DB, Schenker N. Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications. *Stat Med*. 1991;10:585-598.
15. Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, et al. Activation of the heart by donor brain death accelerates acute rejection after transplantation. *Circulation*. 2000;102:2426-2433.
16. PlenZ G, Eschert H, Erren M, et al. The interleukin-6/interleukin-6-receptor system is activated in donor hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1508-1512.
17. Segel LD, VonHaag DW, Zhang J, Follette DM. Selective overexpression of inflammatory molecules in hearts from brain-dead rats. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:804-811.
18. Szabo G, Buhmann V, Bahrle S, Vahl CF, Hagl S. Brain death impairs coronary endothelial function. *Transplantation*. 2002;73:1846-1848.
19. Yamani MH, Erinc K, Starling RC, et al. Donor intracranial bleeding is associated with advanced transplant coronary vasculopathy: evidence from intravascular ultrasound. *Transplant Proc*. 2004;36:2564-2566.
20. Khush KK, Potena L, Cherikh WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report—2020; focus on deceased donor character- istics. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:1003-1015.
21. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990 - 2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2020;1:e259- e281.
22. Marini C, Totaro R, De Santis F, Ciancarelli I, Baldassarre M, Carolei A. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis. *Stroke*. 2001;32:52-56.
23. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin IF, Sacco RL. Stroke in the young in the Northern Manhattan stroke study. *Stroke*. 2002;33:2789-2793.
24. Poisson SN, Glidden D, Claiborne Johnston S, Fullerton HJ. Deaths from stroke in US young adults, 1989-2009. *Neurology*. 2014;83:2110-2115.
25. Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, et al. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation*. 1993;87:230-239.
26. Cho BH, Kim JH, Suh SH, et al. Characteristics of intracranial aneurysms according to levels of coronary artery calcium. *Stroke*. 2019;50:1403-1408.
27. Van Trigt P, Bittner HB, Kendall SW, Milano CA. Mechanisms of transplant right ventricular dysfunction. *Ann Surg*. 1995;221:666- 675.
28. Szabo G, Sebening C, Hagl C, Tochtermann U, Vahl CF, Hagl S. Right ventricular function after brain death: response to an increased afterload. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;13:449-458.
29. Szabó G. Physiologic changes after brain death. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:223-226.

PALABRAS CLAVE muerte cerebral, selección de donantes, trasplante de corazón, ictus

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

COMENTARIO EDITORIAL

Influencia del ictus como causa de muerte de los donantes cardiacos en los resultados del trasplante: una relación todavía sin aclarar



Javier Segovia-Cubero

Francisco José Hernández-Pérez, MD, PhD ^{a,b}; Manuel Gómez-Bueno, MD ^{a,b}; Javier Segovia-Cubero, MD, PhD ^{a,b} *

El trasplante cardiaco (TxC) continúa siendo la terapia de elección para pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) terminal. Entre los factores que influyen en los resultados del TxC se encuentran los relacionados con el receptor, con el donante y con la propia intervención. Clásicamente, algunas características del donante como la edad, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial o la presencia de disfunción del injerto se asociaron a peores resultados del TxC¹. También la causa de la muerte cerebral del donante, principal fuente de donantes cardiacos (a pesar del incipiente desarrollo de programas de donación cardiaca tras muerte circulatoria²), se ha relacionado con los resultados del TxC. Así, el accidente cerebrovascular (ACV) como causa de muerte del donante se ha asociado en registros internacionales a mayor mortalidad e incidencia de fracaso primario de injerto¹. Sin embargo, este hallazgo no ha sido confirmado en otras publicaciones, y la discrepancia puede deberse a limitaciones metodológicas de los estudios, como el tamaño muestral reducido, el carácter unicéntrico, diferencias en la definición de los eventos o características heterogéneas de las poblaciones analizadas³⁻⁶.

Con el fin de clarificar esta cuestión, Mikami y cols. realizaron un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico publicado recientemente en *Journal of the American College of Cardiology*⁷, en que analizan la influencia de la causa de muerte cerebral del donante en los resultados del TxC. Para ello emplearon los datos del registro *United Network for Organ Sharing* (UNOS) de Estados Unidos (EE.UU.), y seleccionaron pacientes con un primer TxC realizado entre enero 2005 y abril 2018. El registro UNOS divide las causas de muerte cerebral en 4 categorías: ACV, traumatismo craneoencefálico (TCE),

anoxia y tumor cerebral. Este estudio se basó en la comparación de dos poblaciones dicotómicas: TxC con donantes con muerte por ACV frente al resto de causas. El objetivo principal del estudio fue la mortalidad total durante el seguimiento del TxC, y el objetivo secundario fue el fallo del injerto, que incluye tanto el fracaso primario del injerto (FPI, ocurrido en el postrasplante inmediato), como los rechazos agudo y crónico del mismo. También se analizó la tendencia en el empleo de órganos en función de la causa de la muerte del donante a lo largo del periodo estudiado⁷. Para realizar el análisis estadístico y tratar de minimizar las diferencias entre los grupos comparados, los autores emplearon un sofisticado método de ajuste basado en una técnica de *propensity score* llamado *inverse probability of treatment weighting (IPTW)*, que ajusta por cada una de las 35 covariables incluidas en el modelo con el fin de comparar grupos bien balanceados. Su objetivo es intentar reproducir lo más fidedignamente posible las características de un ensayo aleatorizado⁸.

En total, el trabajo incluyó 18.438 pacientes trasplantados, un 65% de los 28.201 receptores de TxC realizados en el periodo de estudio⁷. El hecho de que más de un tercio de los sujetos susceptibles de estudio no pudiera incluirse “por falta de información clínica relevante” deja algunas dudas sobre la representatividad de la muestra estudiada, y refleja el problema de realizar estudios retrospectivos enfocados a temas específicos partiendo de bases de datos generales no diseñadas para ese fin. Desconocemos si la población no incluida tenía características semejantes a la estudiada o si existe algún “sesgo de selección”.

En cualquier caso, se analizaron 18.438 pacientes con una mediana de seguimiento de 4 años, y de ellos 3.761 recibieron el órgano de un donante fallecido por ACV, lo que supone un 20,4%⁷. Esta es una notable diferencia

^aUnidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España; ^bCIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

entre los programas de TxC de EE.UU. y Europa, ya que en Europa los donantes fallecidos por ACV suponen alrededor del 60% del total; por otro lado, y de forma muy relacionada, la edad media de los donantes es muy significativamente superior en el continente europeo (31 años en EE.UU. frente a 45 años en Europa)^{1,9}. La tasa de empleo de órganos de donantes fallecidos por ACV se mantuvo estable en el registro UNOS a lo largo del periodo de tiempo estudiado, siempre en menor proporción que las otras causas de muerte cerebral.

Tras el ajuste realizado mediante el método *IPTW*, las cohortes de pacientes estudiadas, que basalmente presentaban importantes diferencias entre sí, quedaron bien balanceadas⁷. En el objetivo primario del estudio, la mortalidad total, no hubo diferencias entre trasplantados con órganos procedentes de donantes fallecidos por ACV o por otras causas. Sin embargo, los autores indagaron la posible interacción entre la causa de muerte cerebral y la edad del donante. En concreto, comprobaron que la mortalidad con donantes fallecidos por ACV estaba aumentada en el subgrupo de trasplantados con donante menor de 40 años (HR: 1,17; IC 95%: 1,02-1,35). De hecho, cuanto más joven era el donante, más impacto tenía el ACV como causa de muerte sobre la mortalidad de los receptores. Por el contrario, en donantes mayores de 40 años, el efecto negativo de la muerte por ACV se perdía (HR: 0,95; IC 95%: 0,8-1,12). Como era esperable, y de acuerdo con otros registros, en el grupo de donantes fallecidos por causa distinta del ACV, la mortalidad se asociaba de forma creciente con la edad del donante⁷.

En este punto es necesario señalar que las gráficas de supervivencia en los distintos subgrupos comparados son muy favorables de acuerdo con los estándares actuales, con cifras de mortalidad al año del TxC en torno al 10%, y que las diferencias absolutas entre los grupos comparados, independientemente de su significación estadística, eran de escasa magnitud.

La misma interacción ACV-edad del donante observada en la mortalidad postTxC se repitió también para el objetivo secundario, el fallo del injerto: cuando el donante tenía menos de 40 años, el haber fallecido por ACV aumentaba el riesgo (HR 1,30; IC 95%: 1,04-1,63). Es interesante señalar que, en un análisis de sensibilidad dirigido por este hallazgo, el fallo del injerto se producía fundamentalmente en los primeros 60 días tras el TxC, y de forma significativa en los pacientes con resistencias vasculares pulmonares (RVP) elevadas.

Los autores aportan en su discusión diferentes hipótesis para explicar sus resultados⁷. Una posible explicación es que la mayoría de ACV en personas menores de 40 años son hemorrágicos (al menos eso se piensa, puesto que este dato no estaba recogido en el registro). El ACV hemorrágico produce un aumento más brusco de la presión intracraneal que podría conducir a un mayor daño miocárdico y

disfunción transitoria del injerto¹⁰. El daño parece ser mediado por liberación de catecolaminas endógenas, y el consecuente estado de vasoconstricción, inotropismo aumentado y toxicidad miocárdica podría afectar más marcadamente al ventrículo derecho, cuya disfunción se haría más evidente cuando el corazón se implanta en receptores con RVP elevadas¹¹. Es plausible pensar que, con las técnicas empleadas actualmente, podríamos estar infraestimando cierto grado de disfunción del injerto en la valoración previa a la donación, sobre todo en lo que afecta al ventrículo derecho. Una de las virtudes de este análisis es señalar un campo de mejora relevante en la valoración y preservación de los órganos que se van a implantar para tratar de disminuir el daño que pueda generar en los órganos una u otra causa de muerte en el donante. Es atractivo pensar el papel que podrían tener en la valoración de estos órganos diferentes sistemas de preservación como el OCS Heart® (Transmedics, EE.UU), que permite monitorizar parámetros funcionales y metabólicos del corazón donante mientras es mantenido latiendo en un sistema de perfusión normotérmica¹².

Por último, otras posibles hipótesis para el peor pronóstico del TxC con donantes jóvenes fallecidos por ACV apuntadas por Mikami y cols⁷ serían que el ACV en un paciente joven pudiera traducir una posible vasculopatía coronaria subyacente en el donante o que la determinación de la muerte cerebral se prolongue más en los pacientes jóvenes, hecho confirmado por los autores en la publicación, y que ello conduzca a un mayor daño del injerto.

En su conjunto, la lectura del trabajo de Mikami y cols. muestra luces y sombras⁷. Los autores deben ser felicitados por el interés del tema elegido, el uso de una serie amplia y multicéntrica de pacientes, el esfuerzo empleado en utilizar un método estadístico que trata de evitar variables de confusión y lo acertado de la discusión aportada. Al mismo tiempo, las limitaciones metodológicas son innegables, ya que la calidad de un estudio nunca puede ser mayor que la de los datos en que se basa. Una pérdida del 34% de los pacientes posibles por falta de datos relevantes parece excesiva, y puede implicar sesgos no controlados. Por otro lado, el registro UNOS no diferencia entre ACV isquémicos y hemorrágicos, lo cual impide buscar una explicación para la interacción entre edad y causa de muerte del donante cardiaco. La aplicabilidad de las conclusiones del artículo es especialmente cuestionable en áreas como Europa, en que la edad de los donantes y el porcentaje de los mismos fallecidos por ACV es drásticamente diferente de la población analizada en este estudio.

Creemos que aún está por pronunciarse la última palabra en cuanto a la influencia del ACV del donante en los resultados del TxC. Para ello sería necesario comparar de forma prospectiva poblaciones de características similares de trasplantados con información más detallada

sobre la causa y circunstancias de la muerte del donante, valoración mejor de los injertos, modo de influir en su preservación, etc. Para nosotros, las conclusiones que el lector puede extraer tras la lectura del trabajo de Mikami y cols.⁷ serían dos:

1. El ictus como causa de muerte del donante podría tener un (pequeño) efecto desfavorable en los resultados del TxC, especialmente en el caso de los donantes más jóvenes. No obstante, las limitaciones inherentes a los métodos utilizados en el trabajo impiden que esta conclusión sea firme, y sólo estudios con diseño apropiado conseguirán dar una respuesta definitiva en este campo, y

2. Dados los excelentes resultados obtenidos con los distintos tipos de donantes analizados, el hecho de que un donante joven haya fallecido por ictus no debe disuadir a los equipos de TxC de emplear ese órgano, puesto que el beneficio que el receptor en lista de TxC obtendrá con el procedimiento sigue siendo sustancial si se compara con las alternativas.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Javier Segovia Cubero. Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante, Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. c/Joaquín Rodrigo, 2. Majadahonda. Madrid-28222, España. Correo electrónico: jsecu@jsecu.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Khush KK, Potena L, Cherikh WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report—2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:1003-1015.
2. Quader M, Toldo S, Chen Q, et al. Heart transplantation from donation after circulatory death donors: Present and future. *J Card Surg.* 2020;35:875-885.
3. Tsai FC, Marelli D, Bresson J, et al. Use of hearts transplanted from donors with atraumatic intracranial bleeds. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21: 623-628.
4. Yamani MH, Lauer MS, Starling RC, et al. Impact of donor spontaneous intracranial hemorrhage on outcome after heart transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4:257-261.
5. Khush KK, Menza R, Nguyen J, Zaroff JG, Goldstein BA. Donor predictors of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation. *Circ Hear Fail.* 2013;6:300-309.
6. Sorabella RA, Guglielmetti L, Kantor A, et al. Cardiac donor risk factors predictive of short-term heart transplant recipient mortality: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Transplant Proc.* 2015;47:2944-2951.
7. Mikami T, Itagaki S, Fujisaki T, et al. Association of donor brain death due to stroke with prognosis after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1063-1072.
8. Thomas LE, Li F, Pencina MJ. Overlap weighting: a propensity score method that mimics attributes of a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;1-2.
9. González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, et al. Spanish Heart Transplant Registry. 32nd Official Report of the Heart Failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021;74:962-970.
10. Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, et al. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation.* 1993;87:230-239.
11. Van Trigt P, Bittner HB, Kendall SW, Milano CA. Mechanisms of transplant right ventricular dysfunction. *Ann Surg.* 1995;221:666- 675.
12. García Sáez D, Zych B, Sabashnikov A, et al. Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98:2099-105.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

La maternidad en las cardiólogas

Interrelación entre la experiencia, las repercusiones y la legislación



Martha Gulati, MD, MS,^a Rachel M. Korn, PhD,^b Malissa J. Wood, MD,^c Amy Sarma, MD,^c Pamela S. Douglas, MD,^d Toniya Singh, MD,^e Noel Bairey Merz, MD,^f Jessica Lee, JD,^b Roxana Mehran, MD,^g Olivia A. Andrews,^b Joan C. Williams, JD^b

RESUMEN

ANTECEDENTES El permiso de maternidad es muy diverso en los Estados Unidos, dada la falta de un mandato federal en materia laboral.

OBJETIVOS El propósito de este estudio fue describir las experiencias y las repercusiones de la maternidad en las cardiólogas y en sus carreras, dentro de un marco legal.

MÉTODOS Se envió una encuesta a cardiólogas en la que se les preguntaba por sus experiencias durante el embarazo y el permiso por maternidad. Se evaluó la incidencia de las complicaciones y el impacto en su carrera profesional como cardiólogas.

RESULTADOS De las 323 encuestadas que habían estado embarazadas siendo cardiólogas en activo, a un 37,2% se les exigió una guardia o un servicio adicional antes del permiso por maternidad. De las que realizaron una guardia o un servicio adicional, el 17,5% tuvieron que guardar reposo en cama antes del parto, en comparación con el 7,4% de las que no realizaron ninguna guardia o servicio adicional ($p = 0,005$). Durante el año del embarazo, en el 41,2% hubo una disminución del salario; tan solo en un 7,4% se prorratearon las unidades de valor relativo para el tiempo de permiso de maternidad; el 23,2% no tuvieron un permiso de maternidad remunerado. Hubo complicaciones del embarazo según lo notificado por las propias mujeres en el 36,5% de ellas, y las que sufrieron complicaciones tuvieron una probabilidad un 60% superior de manifestar que el embarazo había afectado negativamente a su carrera, en comparación con lo observado en las que no tuvieron complicaciones. Casi tres cuartas partes (237 encuestadas) declararon haberse visto afectadas por al menos una de varias prácticas preocupantes que son ilegales en muchas circunstancias.

CONCLUSIONES Las cardiólogas informan de la existencia de grandes diferencias en los permisos de maternidad en los Estados Unidos, y en muchas de ellas hay probables violaciones de la Ley de Bajas Médicas y Familiares de Estados Unidos u otras leyes. Deben abordarse los problemas derivados de la maternidad en las cardiólogas para mejorar la vida profesional y personal de las cardiólogas y el atractivo de la cardiología para las posibles candidatas a formación en la especialidad. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1076-1087) © 2022 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

^a Division of Cardiology, University of Arizona, Phoenix, Arizona, Estados Unidos; ^b Center for WorkLife Law, University of California, Hastings College of the Law, San Francisco, California, Estados Unidos; ^c Division of Cardiology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^d Division of Cardiology, Duke University, Durham, North Carolina, Estados Unidos; ^e Department of Cardiology, St Louis Heart and Vascular, St Louis, Missouri, Estados Unidos; ^f Department of Cardiology, Barbara Streisand Women's Heart Center, Cedars-Sinai Smidt Heart Institute, Los Angeles, California, Estados Unidos; y ^g Division of Cardiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Arunima Misra, MD, ha actuado como Editora Asociada Invitada para este artículo. Christie M. Ballantyne, MD, ha actuado como Editor Jefe Invitado para este artículo.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****FMLA** = Ley de Bajas Médicas y Familiares (*Family and Medical Leave Act*) de los Estados Unidos**MEC** = mujeres en cardiología**UVR** = unidad de valor relativa

A pesar de que las mujeres representan más de la mitad de todos los estudiantes de medicina en Estados Unidos y de que han alcanzado la paridad en muchas especialidades, el campo de la medicina cardiovascular ha tenido un crecimiento limitado en la representación de las mujeres en las últimas 2 décadas. En 2020, el 14,9% de los cardiólogos en ejercicio se identificaron como mujeres, lo cual indica un ritmo de cambio muy lento respecto al 8,9% de 2006¹. Aunque la proporción de mujeres en período de formación fue moderadamente superior, de aproximadamente un 25,2% en 2019, el ritmo de aumento ha sido de apenas un 0,3% anual². Uno de los factores que probablemente disuade a las mujeres de elegir la cardiología como especialidad son las dificultades a las que se enfrentan las cardiólogas en relación con el embarazo y el permiso de maternidad³. Muchas cardiólogas retrasan la maternidad debido a la gran carga de pacientes, las exigencias de las guardias, la duración de la jornada laboral y la imprevisibilidad del horario. La interrupción de la práctica clínica y la falta de una política nacional de permisos familiares remunerados en los Estados Unidos es similar a la que se da en todas las mujeres médicas que tienen hijos, lo que hace que las instituciones apliquen un amplio mosaico de políticas que no son uniformes en los distintos tipos de centros clínicos^{3,4}.

Una encuesta realizada en 2018 en mujeres médicos de diversas disciplinas que fueron madres puso de manifiesto la necesidad de un mayor apoyo para el permiso de maternidad y el regreso al trabajo⁵. Tan solo la mitad de las encuestadas disfrutó de un permiso remunerado proporcionado por la empresa, y la mayoría de las mujeres utilizaron la baja por enfermedad o el tiempo libre remunerado acumulado⁵.

A las mujeres en cardiología (MEC) se les suelen hacer preguntas ilegales sobre sus planes de maternidad durante las entrevistas de trabajo y de concesión de becas, y la carrera de las MEC puede afectar a la planificación familiar³. Además, las MEC tienen una alta incidencia de complicaciones del embarazo, en comparación con otras mujeres embarazadas³. Las cardiólogas pueden notificar a su equipo su embarazo de forma temprana por múltiples razones, pero esto abre la posibilidad de que se les impongan requisitos de guardias y servicios adicionales por adelantado.

Además de las leyes estatales y locales, hay 2 leyes federales que ofrecen una clara protección a las empleadas embarazadas: la Ley de Bajas Médicas y Familiares (*Family and Medical Leave Act*; FMLA)⁶ y el Título VII de la Ley de Derechos Civiles (*Civil Rights Act*) de 1964 (Título VII)⁷. La FMLA exige a las empresas con 50 empleados o más en un radio de 75 millas que proporcionen a determinados empleados 12 semanas de permiso no remunerado con mantenimiento del puesto de trabajo por motivos de salud graves (incluido el embarazo) o para el cuidado de bebés o niños recién adoptados. Por lo general, los empleados tienen esta cobertura si han trabajado para un empleador durante un total acumulado de 12 meses, incluyendo al menos 1250 horas en los 12 meses anteriores a la baja. Además de proporcionar un permiso con mantenimiento del puesto de trabajo, la FMLA prohíbe interferir en el permiso o penalizar a un empleado por tomar ese permiso. Las empleadas de las instituciones académicas también están protegidas por el Título IX de las Enmiendas Educativas de 1972, que se ha interpretado que exige que se proporcione un permiso de maternidad médicamente necesario durante un «periodo de tiempo razonable»⁸.

El Título VII es la ley federal que prohíbe la discriminación por razón de sexo, incluida la discriminación por embarazo, en cualquier aspecto o condición de empleo, incluyendo la contratación, el despido y la promoción. La ley también prohíbe la discriminación basada en estereotipos sexuales relacionados con la maternidad. A tenor de la ley, las empleadas embarazadas deben recibir un trato no peor que el de las no embarazadas, similar en cuanto a su capacidad (o incapacidad) para trabajar, y deben tener derecho a la cobertura de los seguros de discapacidad. Aunque el Título VII solamente se aplica a los centros de trabajo con ≥ 15 empleados, casi todos los estados tienen leyes similares que afectan a los empleadores más pequeños, y muchos tienen leyes más protectoras.

El propósito de este estudio fue examinar el impacto del embarazo y el permiso de maternidad y las políticas/prácticas institucionales relativas a las cardiólogas que han completado su formación y continúan formando parte de la plantilla laboral. Se trataba de evaluar si el trato que reciben las cardiólogas embarazadas y con hijos incluye posibles violaciones de la ley federal o hay evidencias de discriminación por razón de sexo, y con qué frecuencia.

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 20 de septiembre de 2021; original revisado recibido el 30 de noviembre de 2021, aceptado el 14 de diciembre de 2021.

MÉTODOS

Se envió una invitación para participar en esta encuesta a través de la lista de correo electrónico de la sección de Mujeres en Cardiología del *American College of Cardiology*. Ello incluye solamente a las afiliadas al corriente de pago y consta de un total de 1351 miembros. *Women as One* envió también la encuesta a sus afiliadas. Tan solo se incluyó a las afiliadas de Estados Unidos. La encuesta (apéndice 1 del suplemento) se distribuyó el 11 de mayo de 2021 y se cerró el 11 de junio de 2021. Hubo un total de 341 encuestadas únicas verificadas, que representan el 25,2% del grupo objetivo. Un total de 18 cardiólogas fueron excluidas del análisis porque no estuvieron embarazadas siendo cardiólogas en ejercicio. No hubo encuestas incompletas.

La encuesta, de carácter anónimo, pretendía examinar el impacto del embarazo y la maternidad en las cardiólogas en el lugar de trabajo. Contaba 16 preguntas y 2 apartados abiertos a comentarios. La Universidad de Arizona determinó que estaba exenta del requisito de aprobación por un comité de ética de investigación.

ANÁLISIS DE LOS DATOS. Se presentan los estadísticos descriptivos con los valores de frecuencia. Se realizaron análisis estadísticos de comparación de las variables cualitativas para evaluar las diferencias significativas mediante la prueba de χ^2 de Pearson. Se utilizó una regresión logística para comparar las asociaciones entre las variables de interés. Todos los valores de probabilidad fueron bilaterales y se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el programa STATA (edición especial) para MAC versión 14.2 (StataCorp).

Las abogadas coautoras analizaron cada entrada de texto libre para determinar si la encuestada indicaba acciones del empleador que pudieran infringir la FMLA y/o las leyes antidiscriminatorias.

RESULTADOS

Se incluyó en este análisis a 323 encuestadas; un total de 256 (79,3%) de ellas hicieron 293 comentarios en la encuesta. Casi la mitad, 146 (48,3%), trabajaban en entornos académicos cuando estuvieron embarazadas. La mayoría, 162 (50,2%), de los embarazos habían ocurrido < 5 años antes de realizar la encuesta, y tan solo 34 encuestadas (10,5%) habían estado embarazadas hacía más de 20 años (tabla 1). En total, 237 (73,4%) mujeres incluyeron respuestas o comentarios que eran preocupantes respecto a al menos 1 comportamiento(s) ilegal(es) o incluían una evidencia indicativa de posibles acciones ilegales, como se detalla más adelante en este documento.

TABLA 1. Respuestas de las mujeres que estuvieron embarazadas mientras ejercían como cardiólogas

Parámetros demográficos	323
Lugar de ejercicio	
Académico	156 (48,3)
Hospital	94 (29,1)
Consulta privada	71 (22,0)
Autoempleo	2 (0,62)
No ejercía como cardióloga	0 (0)
Tiempo transcurrido desde el embarazo	
< 5 años antes	162 (50,2)
5-10 años antes	68 (21,1)
10-20 años antes	59 (18,3)
> 20 años antes	34 (10,5)
Embarazo	323
Momento en el que se notificó el embarazo al director/jefe/equipo/centro de trabajo	
Primer trimestre	120 (37,2)
Segundo trimestre (inicio)	139 (43,0)
Segundo trimestre (mitad)	44 (13,6)
Segundo trimestre (final)	18 (5,6)
Tercer trimestre	2 (0,6)
El momento de notificación del embarazo influyó en un posible tratamiento adverso o percepción de ello	121 (37,5)
El momento de notificación del embarazo influyó por otros motivos	174 (53,9)
Guardias o servicios adicionales por adelantado antes del permiso de maternidad	120 (37,2)
Efecto del embarazo en las UVR	
Mayor	0 (0)
Inalterado	44 (13,6)
Menor	79 (24,5)
Incierto	31 (9,6)
Prorrrateado para el permiso de maternidad	24 (7,4)
Salario no basado en UVR	145 (44,9)
Cambio del salario durante el(los) año(s) de embarazo	
Menor	133 (41,2)
Inalterado	187 (57,9)
Mayor	3 (0,9)
Alguna complicación del embarazo	123 (38,1)
Permiso de maternidad	323
Duración del permiso de maternidad retribuido proporcionado	
1 año retribuido	2 (0,6)
6 meses retribuido	3 (0,9)
3 meses retribuido	62 (19,2)
6 semanas retribuido	74 (22,9)
Tiempo tomado sin retribución	75 (23,2)
Otros	107 (33,1)
Duración del permiso de maternidad utilizado	
1 año	4 (1,2)
6 meses	12 (3,7)
3 meses	158 (48,9)
6 semanas- < 3 meses	55 (17,0)
< 6 semanas	46 (22,6)
Otros	21 (6,5)
Mensaje de correo electrónico de «no disponible»	323
Respuesta activada, y no consultó el correo electrónico relacionado con el trabajo	129 (39,9)
Respuesta activada, pero continuó consultando el correo electrónico y realizó trabajos relacionados con los pacientes	66 (20,4)
Respuesta activada, pero continuó consultando el correo electrónico y realizó otros trabajos (no relacionados con la asistencia de pacientes)	80 (24,8)
Respuesta no activada, continuó ocupándose de los pacientes con su equipo desde casa	48 (14,9)

TABLA 1. Continuación

Complicaciones del embarazo	123
Reposo en cama antes del parto	36 (29,3)
Parto prematuro	30 (24,4)
Preeclampsia	19 (15,5)
Parto prematuro/preeclampsia	5 (4,1)
Aborto espontáneo	23 (18,7)
Mortinato	3 (2,5)
Otras	45 (36,6)
¿Cree que el trabajo contribuyó a producir la complicación del embarazo? ^a	
Sí	48 (39,3)
No	41 (33,6)
Incierto	33 (27,1)
¿Cree que las guardias o servicios adicionales contribuyeron a producir la complicación del embarazo? ^a	
Sí	26 (21,5)
No	60 (49,6)
Incierto	35 (28,2)

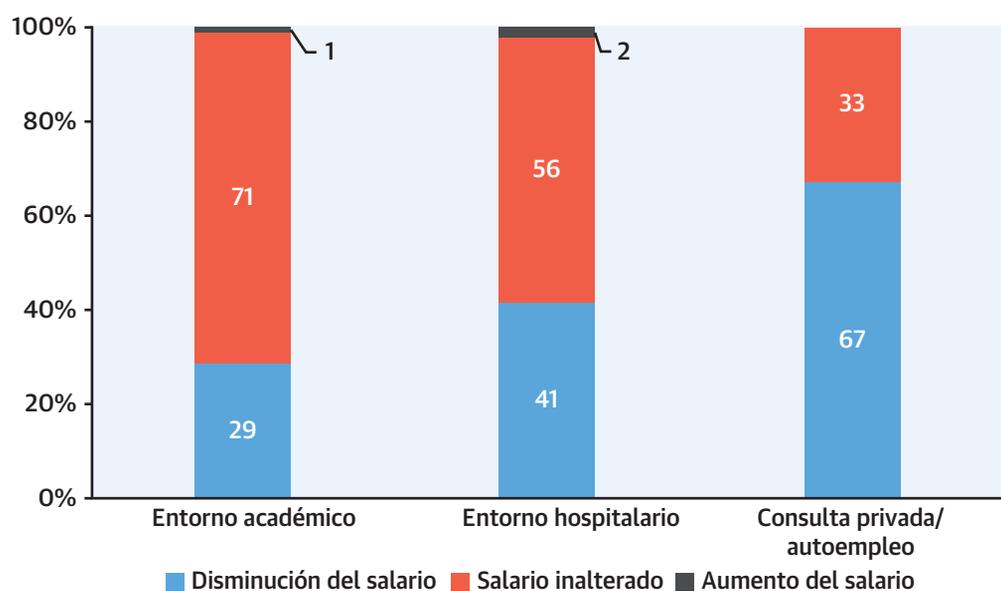
Los valores corresponden a n o n (%). ^a Se excluyeron las que lo comprobaron.
n. p. = no procede.

MOMENTO DE NOTIFICAR EL EMBARAZO EN EL TRABAJO. La mayoría notificó el embarazo a su director, jefe o director de la consulta a finales del primer trimestre o principios del segundo (120 [37,2%] y 139 [43,0%], respectivamente) (**tabla 1**). El momento de hacerlo se vio influido por la preocupación que hubiera un tratamiento o una percepción adversa una vez revelado el embarazo

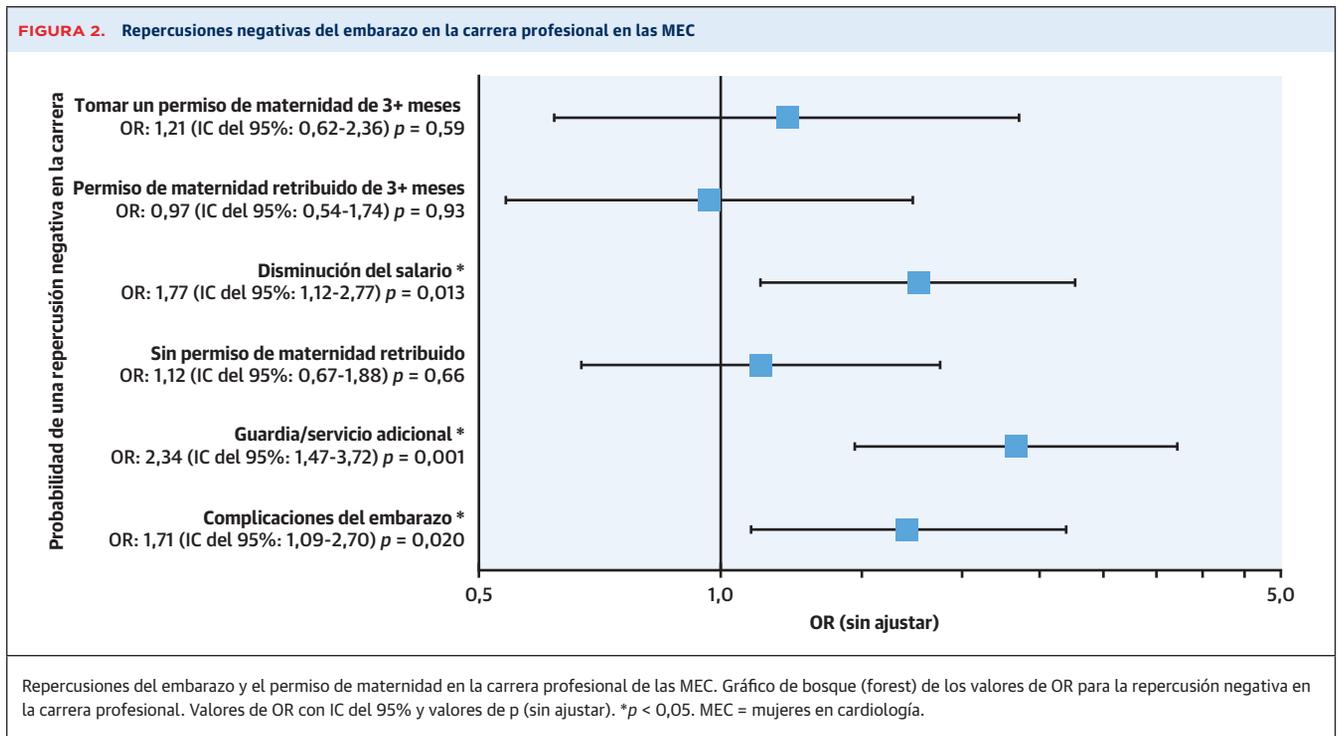
en 121 (37,5%) mujeres. También se vio influido por otras preocupaciones, como el embarazo de alto riesgo/ otros problemas médicos (26,3%), la preocupación por el negocio (12,7%), los riesgos de exposición a la radiación (8,9%) y la preocupación por ser vista como menos competente o comprometida (5%).

IMPACTO DEL EMBARAZO EN EL SALARIO. En las 164 (55,1%) mujeres cuyo salario se basaba en unidades de valor relativo (UVR), las UVR no fueron nunca mayores durante el año del embarazo, pero más de la mitad (85 [51,8%]) mantuvieron sus UVR a pesar de su embarazo. Tan solo a 24 (7,4%) se les prorratearon las UVR para el tiempo de permiso de maternidad. Durante el año de embarazo, 187 (57,9%) no tuvieron ningún cambio en su salario; en 3 (0,9%) fue mayor, y en 133 (41,2%) se redujo. Para la mayoría de las mujeres que trabajaban en entornos académicos, el salario no cambió (110 [70,5%]), mientras que fue más probable que disminuyera en los entornos de práctica privada/autoempleo (49 [67,1%]) ($p < 0,001$) (**figura 1**). En comparación con las mujeres cuyo salario no varió o fue superior, las que sufrieron un descenso salarial tuvieron un 77% más de probabilidades de que la experiencia como cardióloga embarazada repercutiera negativamente en su carrera (OR: 1,77; IC del 95%: 1,12-2,77; $p = 0,013$) (**figura 2**).

DURACIÓN DEL PERMISO DE MATERNIDAD RETRIBUIDO Y TIEMPO UTILIZADO. La duración de los permisos de maternidad retribuidos fue diversa: 6 semanas

FIGURA 1. Cambio del salario durante el año del embarazo, en función del entorno de ejercicio clínico

Cambio del salario durante el año del embarazo, en función del entorno de ejercicio clínico: centro académico frente a hospital frente a consulta privada. Disminución del salario (azul), salario inalterado (rojo), aumento del salario (gris).



en 74 (22,9%) mujeres, 3 meses en 62 (19,2%), 6 meses en 3 (0,9%), 1 año en 2 (0,6%) y otros períodos de tiempo en 107 (33,1%). Sin embargo, 75 (23,2%) no disfrutaron de un permiso remunerado. Independientemente de la duración del permiso retribuido, la mitad de las cardiólogas, 155 (48,9%), declararon haberse tomado 3 meses de permiso de maternidad. Ni la disponibilidad de un permiso de maternidad retribuido, ni el período de tiempo utilizado (3 meses o más en comparación con las que se tomaron < 3 meses), mostraron una asociación significativa con el hecho de declarar que la experiencia como cardióloga embarazada tuvo un impacto negativo en su carrera (figura 2).

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO. Se produjo alguna complicación relacionada con el embarazo en 123 (38,1%) mujeres. El reposo en cama fue la complicación notificada con más frecuencia y se dio en 36 (29,3%) mujeres. De las mujeres con complicaciones en el embarazo, 30 (24,4%) tuvieron un parto prematuro, 19 (15,5%) notificaron una preeclampsia, 5 (4,1%) un parto prematuro-preeclampsia, 23 (18,7%) un aborto espontáneo, 3 (2,5%) un mortinato y 45 (36,6%) otras complicaciones (tabla 1).

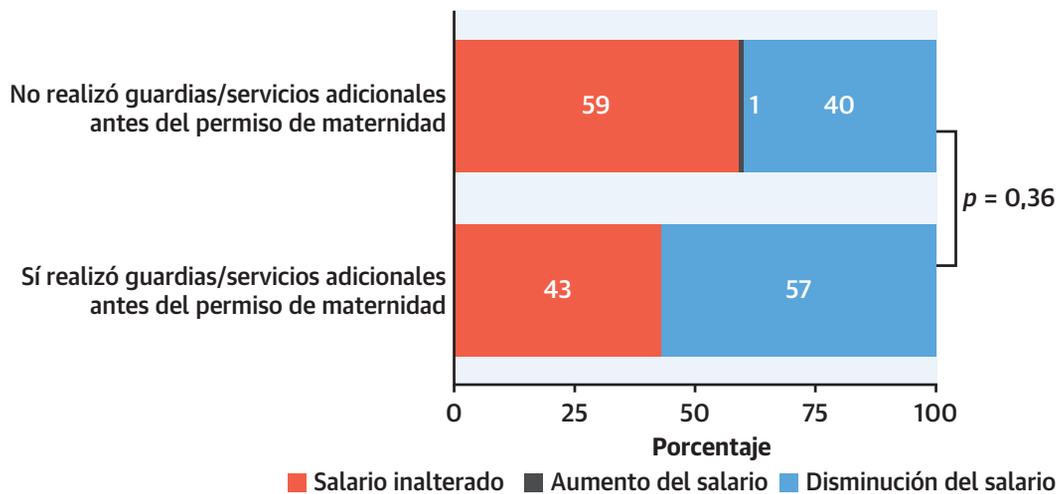
Al comparar las mujeres que tuvieron complicaciones en el embarazo con las que no las tuvieron, no hubo diferencias significativas entre las que realizaron guardias o servicios adicionales antes de su permiso de maternidad y las que no lo hicieron [53 [43,1%] frente a 67 [33,5%]; p = 0,083] (tabla 2). No obstante, las que realizaron guar-

días o servicios adicionales tuvieron una mayor probabilidad de notificar que el embarazo había tenido un impacto negativo en su carrera como cardiólogas, en comparación con las mujeres que no realizaron guardias o servicios adicionales (73 [59,3%] frente a 92 [46,0%]); OR: 1,71; IC del 95%: 1,09-2,70; p = 0,020 (figura 2). Las encuestadas indicaron también que mientras estaban embarazadas se les trató de forma diferente a como se trató a los varones con necesidades médicas, incluida una cardióloga que fue ingresada en el hospital en múltiples ocasiones durante su embarazo por sangrados, y que

TABLA 2. Repercusión de las guardias/servicios adicionales antes del permiso de maternidad

	Guardias/servicios adicionales por adelantado antes del parto (n = 120)	Sin guardias/servicios adicionales por adelantado antes del parto (n = 203)	Valor de p
Complicaciones del embarazo			
Alguna complicación del embarazo	53 (44,2)	70 (24,5)	0,083
Indicación de reposo en cama antes del parto	21 (17,5)	15 (7,4)	0,005
Parto prematuro	9 (7,5)	21 (10,3)	0,40
Preeclampsia	9 (7,5)	10 (4,9)	0,34
Parto prematuro/preeclampsia	1 (0,83)	4 (2,0)	0,42
Aborto espontáneo	10 (8,3)	13 (6,4)	0,52
Mortinato	2 (1,7)	1 (0,5)	0,29
Otras	21 (17,5)	24 (11,8)	0,15
La experiencia del embarazo siendo cardióloga tuvo una repercusión negativa en la carrera	77 (64,2)	88 (43,4)	< 0,001

Los valores corresponden a n (%).

FIGURA 3. Asociación entre las guardias/servicios adicionales antes del permiso de maternidad y el salario

No hay diferencias significativas en la asociación entre realizar guardias o servicios adicionales antes del permiso de maternidad y el salario durante el año del embarazo. Salario inalterado (rojo), aumento del salario (gris), disminución del salario (azul).

afirmó: «escuché constantemente frustraciones por tener que cubrir mis casos programados en el laboratorio de cateterismo mientras que nadie se quejaba por cubrir a nuestro colega varón que [necesitó una baja médica por una lesión]». Las que incluyeron comentarios que describían un comportamiento posiblemente ilegal o una evidencia de discriminación tuvieron una mayor probabilidad de notificar complicaciones en el embarazo, en comparación con las que no notificaron esas conductas (46 [53,5%] frente a 77 [32,4%]; $p < 0,01$).

GUARDIAS O TIEMPOS DE SERVICIO ADICIONALES ANTES DE LA BAJA POR MATERNIDAD. A 120 (37,2%) de las encuestadas se les exigieron guardias o tiempos de servicio adicionales. En las mujeres que realizaron guardias o servicios adicionales antes del parto, hubo una asociación significativamente mayor con la necesidad de reposo en cama antes del parto en comparación con lo observado en las que no tuvieron que realizar guardias o servicios adicionales (21 [17,5%] frente a 15 [7,4%]; $p = 0,005$) (tabla 2) con una OR de requerir reposo en cama de 2,71 (IC 95%: 1,31-5,38; $p = 0,007$). No hubo una asociación significativa entre las guardias o servicios adicionales antes del permiso de maternidad y otras complicaciones del embarazo específicas (tabla 2). La realización de guardias o servicios adicionales antes del permiso de maternidad se asoció a una mayor probabilidad de que la experiencia del embarazo como cardióloga tuviera una repercusión negativa en su carrera (77 [64,2%] frente a 88 [43,4%]; $p < 0,001$) con una OR de repercutir negativamente en la carrera de 2,34 (IC 95%: 1,47-3,72; $p < 0,001$) (figura 2). Las mujeres que realizaron guardias

o servicios adicionales tuvieron la misma probabilidad de sufrir una reducción del salario que las que no realizaron guardias o servicios adicionales antes del permiso de maternidad, con una disminución salarial en el 43,3% frente al 39,9% de los casos; un salario inalterado en el 56,7% frente al 58,6%; y un aumento salarial en el 0% frente al 1,5% ($p = 0,36$) (figura 3).

TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL EMBARAZO. No hubo relación entre las repercusiones del embarazo en el salario y los años transcurridos desde el embarazo. Además, la duración del permiso de maternidad retribuido no ha cambiado significativamente. Sin embargo, la duración del permiso de maternidad utilizado sí ha cambiado con el tiempo; las mujeres que estuvieron embarazadas en los últimos 5 años mostraron una mayor probabilidad de haber utilizado un permiso de maternidad de 3 meses (89 [54,9%]) en comparación con las que tuvieron embarazos hace más de 20 años (11 [32,4%]), independientemente de la duración del permiso de maternidad retribuido ($p = 0,006$) (tabla 3).

ENTORNO DE EJERCICIO. Los permisos de maternidad pagados de 3 meses o 6 semanas fueron más probables cuando se trabajaba en consultas de entornos académicos/hospitalarios en comparación con lo observado en los casos de consultas privadas/autoempleo (3 meses de permiso retribuido: 25,0% frente a 22,3% frente a 2,7%; 6 semanas de permiso retribuido: 25,6% frente a 23,4% frente a 16,4%), mientras que el permiso de maternidad no retribuido era más probable en las consultas privadas/autoempleo (12,2% frente a 21,3% frente a 49,3%) ($p < 0,001$ en todos los casos). Las guardias o servicios

adicionales no mostraron diferencias según el tipo de consulta; no hubo diferencias significativas en cuanto a las complicaciones del embarazo o a la declaración de que el embarazo hubiera tenido una repercusión negativa en la carrera profesional en función del tipo de consulta (tabla 4).

ACTIVIDAD LABORAL DURANTE EL PERMISO. Durante el permiso de maternidad, 129 (39,9%) mujeres pusieron en su correo electrónico una respuesta de «no disponible» y no realizaron ninguna actividad laboral. Otras pusieron en su correo electrónico una respuesta de «no disponible», pero siguieron encargándose de los pacientes o realizando trabajos no relacionados con los pacientes, en 66 (20,4%) y 80 (24,8%) casos, respectivamente. Las otras 48 mujeres (14,9%) no pusieron una respuesta de correo electrónico de «no disponible» y continuaron encargándose de sus pacientes desde casa durante el permiso de maternidad (tabla 1). En las mujeres que no realizaron guardias o servicios adicionales antes de iniciar su permiso de maternidad hubo una mayor probabilidad de uso de una respuesta de correo electrónico de «no disponible» y no participaron en la asistencia de los pacientes ni respondieron a correos electrónicos relacionados con el trabajo durante el permiso de maternidad, en comparación con lo observado en las mujeres que sí realizaron guardias o servicios adicionales antes del permiso de maternidad (44,8% frente a 31,7%; $p = 0,045$) (figura 4). Los cambios salariales durante el año del embarazo no fueron significativamente diferentes en las mujeres que pusieron una respuesta de correo electrónico de «no disponible» y no trabajaron en comparación con las que pusieron una respuesta de correo electrónico de «no disponible» pero continuaron mirando el correo electrónico y participando en la atención de los pacientes o en otros trabajos, o las que no pusieron ninguna respuesta en el correo electrónico y continuaron atendiendo a los pacientes desde casa (figura 4).

Las encuestadas señalaron también que se había contactado con ellas para realizar trabajos durante el permiso de maternidad, o que habían sido presionadas para que regresaran antes de tiempo, lo que supone una violación de la ley FMLA para quienes estaban amparadas por ella. Una mujer afirmó en los comentarios: «Mientras estuve de baja por maternidad, mi empresa se puso en contacto conmigo todos los días para saber cuándo iba a volver y poder abrir mi horario de atención. Me sentí acosada.»

Aunque no incluimos una pregunta específica sobre la reincorporación al trabajo, algunas de las encuestadas describieron en sus comentarios situaciones que podían ser discriminatorias. Por ejemplo, las mujeres refirieron problemas relacionados con la lactancia materna: una clínica que «no solo no deja tiempo para la extracción de leche (“hay que buscar un hueco entre paciente y paciente”) sino que no dispone de un lugar privado fiable, así que la extracción de leche la hago en el lugar de trabajo

TABLA 3. Cambios en el embarazo y el permiso de maternidad según los años transcurridos desde el embarazo

	Años tras el embarazo			
	< 5 años (n = 162)	5-10 años (n = 68)	10-20 años (n = 59)	> 20 años (n = 34)
Centro de trabajo				
Académico	71 (43,8)	36 (52,9)	27 (45,8)	22 (64,7)
Hospital	61 (37,7)	21 (30,9)	8 (13,6)	4 (11,8)
Consulta privada / autoempleo	30 (18,5)	11 (16,2)	24 (40,7)	8 (23,5)
Cambio del salario durante el año del embarazo				
Disminución	75 (46,3)	27 (39,7)	22 (37,3)	9 (26,5)
Inalterado	85 (52,5)	40 (58,8)	37 (62,7)	25 (73,5)
Aumento	2 (1,2)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Duración del permiso de maternidad retribuido proporcionado				
1 año	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
6 meses	1 (0,6)	1 (1,5)	1 (1,7)	0 (0,0)
3 meses	38 (23,5)	11 (16,2)	10 (17,0)	3 (8,8)
6 semanas	29 (17,9)	17 (25,0)	20 (33,9)	8 (23,5)
Permiso no retribuido	42 (25,9)	11 (16,2)	14 (23,7)	8 (23,5)
Otras	50 (30,1)	28 (41,2)	14 (23,7)	15 (44,1)
Duración del permiso de maternidad tomado				
1 año	4 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
6 meses	4 (2,5)	2 (2,9)	4 (6,8)	0 (0,0)
3 meses	89 (54,9)	25 (36,8)	27 (45,8)	11 (32,4)
6 semanas	14 (8,6)	10 (14,7)	14 (23,7)	7 (20,6)
Otras	51 (31,5)	31 (45,6)	14 (23,7)	16 (47,1)
Guardias/servicios adicionales antes del permiso de maternidad	61 (37,7)	28 (41,2)	25 (42,4)	6 (17,7)
Alguna complicación del embarazo	52 (32,1)	29 (42,7)	27 (45,8)	15 (44,1)
¿Contribuyó el trabajo de algún modo a producir la complicación del embarazo? ^a				
Sí	19 (18,5)	18 (41,9)	9 (19,1)	6 (25,0)
No	60 (58,3)	19 (44,2)	23 (48,9)	11 (45,8)
Incierto	24 (23,3)	6 (13,9)	15 (31,9)	7 (29,2)
La experiencia del embarazo siendo cardióloga tuvo una repercusión negativa en la carrera	81 (50,0)	38 (55,9)	32 (54,2)	14 (41,2)

Los valores corresponden a n (%). ^a Se excluyeron las que lo comprobaron.
n. p. = no procede.

mientras entran y salen otros cardiólogos y especialistas en formación».

REPERCUSIONES DEL EMBARAZO EN LA CARRERA PROFESIONAL. Más de la mitad, el 51,1%, indicó que el embarazo tuvo una repercusión negativa en su carrera. Los comentarios pusieron de manifiesto que el 42,4% de estas MEC (el 22% del total de encuestadas) sufrieron presiones externas, e incluso una franca discriminación, que afectaron negativamente a sus carreras. Entre estos efectos hubo los que afectaron a los ascensos: «Mi ascenso se retrasó porque estaba embarazada (me lo dijeron literalmente)». «Antes de notificar mi embarazo, iba a ser directora de programa. Después de anunciarlo, de repente me pidieron una entrevista para el puesto.» Otras mu-

TABLA 4. Cambios en el embarazo y el permiso de maternidad según el entorno de ejercicio

	Repercusión del entorno de ejercicio en la programación de guardias/servicios			Valor de p
	Académico (n = 156)	Hospital (n = 94)	Consulta privada/ Autoempleo (n = 73)	
Duración del permiso de maternidad retribuido proporcionado				< 0,001
1 año	1 (0,6)	1 (1,1)	0 (0,0)	
6 meses	0 (0,0)	3 (3,2)	0 (0,0)	
3 meses	39 (25,0)	21 (22,3)	2 (2,7)	
6 semanas	40 (25,6)	22 (23,4)	12 (16,4)	
Permiso no retribuido	19 (12,2)	20 (21,3)	36 (49,3)	
Otras	57 (36,5)	27 (28,7)	23 (31,5)	
Duración del permiso de maternidad utilizado				0,042
1 año	1 (0,6)	3 (3,1)	0 (0,0)	
6 meses	4 (2,6)	5 (5,3)	1 (1,4)	
3 meses	82 (52,6)	44 (46,8)	26 (35,6)	
6 semanas	24 (15,3)	9 (9,6)	12 (16,4)	
Otras	45 (28,9)	33 (35,1)	34 (46,6)	
Cambio del salario				< 0,001
Disminución	45 (28,9)	39 (41,5)	49 (67,1)	
Inalterado	110 (70,5)	53 (56,4)	24 (32,9)	
Aumento	1 (0,6)	2 (2,1)	0 (0,0)	
Guardias/servicios adicionales antes del permiso de maternidad	63 (40,4)	29 (30,9)	28 (38,4)	0,31
Alguna complicación del embarazo	61 (39,1)	36 (38,3)	26 (35,6)	0,88
La experiencia del embarazo siendo cardióloga tuvo una repercusión en la carrera	82 (52,6)	43 (45,7)	40 (54,8)	0,45

Los valores corresponden a n (%).

eres denunciaron haber sufrido un maltrato: «Durante mi último embarazo fue como si llevara una diana en la espalda. No había nada que pudiera hacer sin «meterme en problemas»; «Renuncié [...] antes de tener otro trabajo por lo mal que me trataron durante y después de mi aborto espontáneo del segundo trimestre.» Otras mujeres denunciaron haber sido despedidas: «Me despidieron por estar embarazada.»

Las encuestadas que incluyeron comentarios indicaron que el embarazo afectó negativamente a su carrera de diferentes maneras. Por ejemplo, algunas MEC se vieron obligadas a renunciar a oportunidades que podrían haberles aportado un beneficio profesional a largo plazo: «No pude participar en la asistencia de pacientes que requería una exposición amplia a la radiación. Esto tuvo repercusiones en mis decisiones sobre el ejercicio profesional a largo plazo.» Una mujer «tuvo que rechazar múltiples compromisos para dictar conferencias presenciales».

POSIBLES INFRACCIONES LEGALES. Muchas de las encuestadas (237 [73,4%]) respondieron a preguntas o escribieron comentarios que eran preocupantes por al menos 1 comportamiento(s) ilegal(es) o una posible evi-

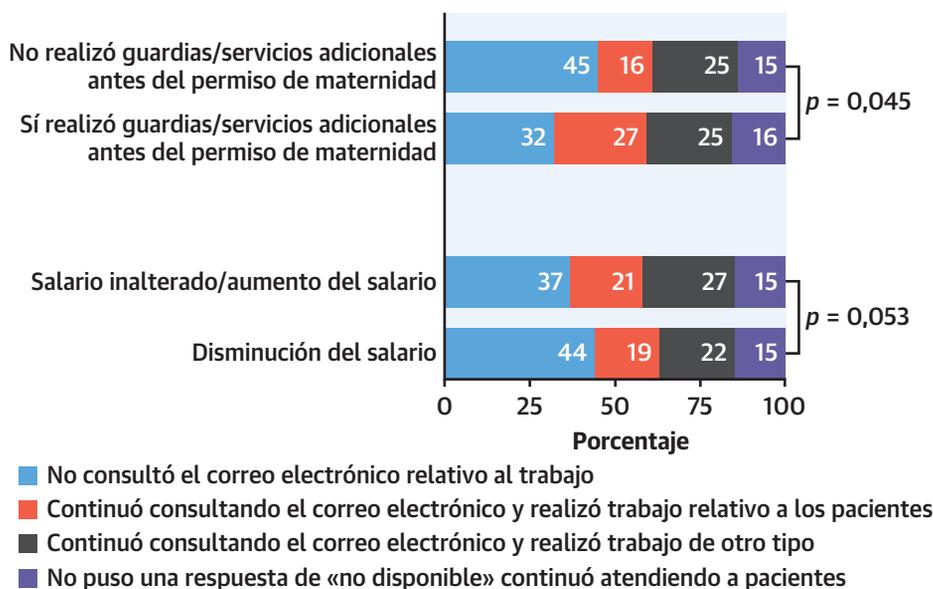
dencia indicativa de acciones ilegales. Entre ellas se encuentran las encuestadas que declararon lo siguiente: tener que cubrir por adelantado las guardias o un tiempo de servicio adicional; sufrir una reducción del salario a pesar de tomarse solamente el permiso retribuido; sufrir una reducción del salario a pesar de que las UVR no se modificaran; seguir trabajando en la atención de pacientes mientras disfrutaba del permiso; planificar cuándo informar del embarazo debido a la preocupación por sufrir un trato negativo; o experimentar repercusiones negativas en su carrera debido al embarazo, al permiso de maternidad o a suposiciones desfavorables en cuanto a la competencia o el compromiso relacionadas con la maternidad (apéndice 2 del Suplemento). Esto se observó también en los comentarios realizados en la encuesta, con 97 (33,1%) descripciones de un comportamiento claramente ilegal o una evidencia de discriminación. Este tipo de comentarios los realizaron 86 (26,6%) de las encuestadas y se dieron en el 39,6% de las mujeres que realizaron algún comentario.

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, esta es la primera encuesta que examina las experiencias y las políticas específicas relativas al embarazo y el permiso de maternidad en las cardiólogas. Nuestro estudio indica que tres cuartas partes de las cardiólogas que han estado embarazadas mientras ejercían la profesión afirman haberse visto afectadas por prácticas preocupantes que en muchas circunstancias son ilegales. También observamos una sorprendente falta de uniformidad en la existencia y la aplicación del permiso de maternidad para las MEC en los entornos clínicos.

Nuestros resultados indican una considerable heterogeneidad en la experiencia del embarazo y el permiso de maternidad entre las cardiólogas. La mayoría de las encuestadas habían estado embarazadas en los últimos 5 años, lo que concuerda con el aumento del número de MEC en formación que se están incorporando actualmente a la fuerza laboral^{9, 10}. En las que habían estado embarazadas más recientemente fue más probable el hecho de tomarse 3 meses de permiso de maternidad, independientemente del tiempo que se les proporcionara. El permiso de maternidad retribuido fue más probable en los entornos académicos u hospitalarios, a diferencia de lo observado en los entornos de consultas privadas o autoempleo. El salario durante el año de embarazo disminuyó en más del 40% de las encuestadas, a pesar de que la productividad basada en las UVR se mantuvo en la mayoría de ellas. Antes de tomarse el permiso de maternidad, el 37,5% de las encuestadas tuvo que realizar guardias o servicios adicionales, y en esto no hubo diferencias en función del entorno clínico ni comportó una protección a

FIGURA 4. Trabajo durante el permiso de maternidad: Asociación con la realización de guardias/servicios adicionales y el salario



Hay una asociación significativa entre la realización de guardias/servicios adicionales antes del permiso de maternidad y la continuación del trabajo relacionado con los pacientes a través del correo electrónico durante la baja por maternidad, en comparación con las mujeres que no realizaron guardias/servicios adicionales antes del permiso de maternidad ($p = 0,045$). No hubo una asociación significativa entre los cambios salariales durante el año del embarazo y el hecho de que se consultara el correo electrónico durante el permiso de maternidad.

las MEC frente a una reducción de la remuneración. Cuando los empleadores exigen a las empleadas que «devuelvan» o «trabajen por adelantado» las horas no trabajadas durante el permiso de maternidad, se puede estar infringiendo la ley FMLA cuando, de hecho, se niega o se dificulta el permiso establecido en ella. Se transgrede el Título VII cuando los empleadores tratan a las empleadas de forma diferente en función del sexo con respecto a cualquier término o condición de empleo, incluido el acceso a los permisos. Esto significa que sería «doblemente ilegal» exigir a las cardiólogas embarazadas que hagan por adelantado sus horas de trabajo para poder acogerse al permiso de maternidad, mientras que no se exige a los demás que «recuperen» el tiempo que están de baja médica, como se indica en varios comentarios.

Además de estos problemas legales, existen preocupaciones importantes relativas a la salud. El hecho de realizar guardias adicionales se asoció de forma significativa a la indicación de reposo en cama antes del parto. Durante el período vulnerable del embarazo, cualquier exigencia de trabajo adicional a las ya largas jornadas laborales puede aumentar la posibilidad de amenaza de aborto o de parto prematuro¹¹. Además de las condiciones de trabajo, los riesgos laborales como la radiación pueden contribuir a empeorar los resultados del embarazo de las MEC, pero pueden mitigarse con una protección adecuada con delantales de plomo y una supervisión

apropiada¹². Existe la obligación de realizar ajustes razonables en caso de embarazo según lo establecido por la ley en la mayoría de los estados¹³, y por el Título VII en la medida en la que se realicen ajustes para otras personas en el lugar de trabajo. Las empleadas embarazadas o en período puerperal que presentan discapacidades relacionadas con el embarazo también tienen derecho a adaptaciones en virtud de la Ley de Estadounidenses con Discapacidades (*Americans with Disabilities Act*) y otras leyes estatales similares¹⁴. Las adaptaciones disponibles en virtud de estas leyes incluyen equipos de protección personal, permiso para trabajar a distancia y permisos más allá de las 12 semanas previstas por la ley FMLA.

Casi 4 de cada 10 cardiólogas de nuestra encuesta han sufrido una complicación en el embarazo, lo cual concuerda con nuestras observaciones previas³, y es significativamente mayor que lo observado en la población general y en otras especialidades médicas¹⁵. En esta encuesta, el 29,7% de las cardiólogas embarazadas tuvieron que guardar reposo en cama, y este porcentaje es superior al observado en una encuesta de urólogas, en las que fue del 21,2%¹⁶. En ese mismo estudio se calculó que las complicaciones totales del embarazo en las urólogas se dieron en un 25,3%, en comparación con el 36,5% observado en las MEC. Para poner esto en perspectiva, cabe mencionar que las complicaciones del embarazo en la población general se dan en un 16,4% de los partos¹⁷.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Embarazo y mujeres en cardiología**Repercusiones del embarazo en las cardiólogas**

23% sin permiso de maternidad retribuido



37% con guardias/servicios adicionales antes del permiso de maternidad



37% con complicaciones en el embarazo



55% tomaron un permiso de maternidad de 3 meses independientemente del que hubieran disfrutado en los 5 años previos



51% declararon que el embarazo tuvo una repercusión negativa en su carrera



41% sufrieron una reducción del salario

**Soluciones para mejorar el entorno de trabajo de las cardiólogas como progenitoras**

Política transparente y coherente sobre el permiso de maternidad para las cardiólogas embarazadas



Ausencia de compensaciones por el permiso de maternidad



Prohibición del contacto por correo electrónico para cuestiones relacionadas con el trabajo durante el permiso de maternidad



Proporcionar un lugar privado y cómodo para la lactancia o la extracción de leche



Proporcionar tiempo para la lactancia o la extracción de leche



Considerar la posible conveniencia de una sustitución temporal mientras la MEC está de baja por maternidad

Gulati M, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(11):1076-1087.

Repercusiones del embarazo en las mujeres en cardiología y soluciones para mejorar el entorno laboral de todos los progenitores. MEC = mujeres en cardiología.

Nuestros datos muestran que las consecuencias adversas del embarazo en las cardiólogas son numerosas, e incluyen tanto problemas físicos como preocupaciones profesionales. En muchos casos hay una disminución salarial durante el año del embarazo. Incluso en los centros médicos académicos, donde las personas son asalariadas y es más probable que se preserven sus ingresos, el 29% de las cardiólogas sufrieron una disminución salarial. En aquellas en las que los salarios se basaban en las UVR, tan solo aproximadamente un 7% indicaron que sus UVR se prorratearon para el tiempo en el que disfrutaron del permiso de maternidad. Tan solo en un 24,5% hubo una disminución de las UVR, y en el 41,2% hubo una reducción del salario. En otras palabras, hubo una minoría considerable de las cardiólogas embarazadas encuestadas que cobraron menos por la misma cantidad de trabajo, lo que probablemente infringe el Título VII y leyes estatales similares contra la discriminación. En la medida en que se pague menos a unos empleados por la misma cantidad de trabajo como represalia por tomarse un permiso que está protegido por la ley FMLA, esa práctica viola también dicha ley.

Las mujeres a las que no se exigió realizar guardias o servicios adicionales tendieron a ser las que no consultaron su correo electrónico durante el permiso de maternidad, lo cual sugiere un mayor apoyo institucional y una mayor observación de las leyes y reglamentos. Además, trabajar durante el permiso de maternidad no parece preservar los ingresos. No obstante, la idea de seguir trabajando durante la baja por maternidad (ya sea remunerada o no) es algo que debe abordarse en el seno de la comunidad cardiológica. Las mujeres pueden optar por trabajar para cumplir plazos profesionales, realizar actividades de certificación, etc.; deben ser compensadas por ese trabajo. En cualquier caso, deben establecerse límites para garantizar que las madres no se vean presionadas a trabajar durante el permiso. También se trata de una cuestión legal; la ley FMLA prohíbe a los empresarios interferir en los permisos familiares y médicos, y ello incluye ponerse en contacto con alguien que esté de baja por maternidad para pedirle que se reincorpore antes de tiempo o que realice su trabajo.

La mayoría de las encuestadas se vieron afectadas por conductas prácticas problemáticas que pueden ser ilegales. Aunque muchas de estas prácticas reflejan suposiciones negativas sutiles sobre la competencia de las madres, otras reflejan manifestaciones abiertamente hostiles del empleador, como cuando una mujer señaló: «Me dijeron que no tuviera más hijos». Es probable que algunos de los comportamientos denunciados en las respuestas a la encuesta y en los comentarios infrinjan no solo las leyes federales, sino también las estatales y las ordenanzas locales que prohíben la discriminación por razón de sexo, exigen adaptaciones o exigen permisos. Por ejemplo, va-

rias cardiólogas informaron de la dificultad de disponer de adaptaciones básicas para la lactancia materna en el trabajo, a pesar de que la mayoría de los estados exigen que los empleadores proporcionen tiempo y espacio para la lactancia¹⁸.

La encuesta no se diseñó inicialmente para investigar la prevalencia de la discriminación por embarazo, pero los comentarios ofrecidos espontáneamente por las MEC fueron tan generalizados que nos sentimos obligadas a contabilizarlos y proporcionar ejemplos. Sin embargo, es probable que este recuento infravalore el número de mujeres que sufrieron este tipo de comportamientos: un estudio reciente indicó que el 65% de las cardiólogas de los Estados Unidos afirman haber sufrido algún tipo de discriminación, en un 95% en función del sexo o género y en un 37% en relación con las responsabilidades parentales⁴. En cambio, el mismo informe reveló que el 23% de los hombres sufrieron discriminación, en un 8% por razón de sexo y en un 8% por responsabilidades parentales.

Aunque el embarazo solo dura una parte muy pequeña de la carrera de la cardióloga, está claro que los problemas que se producen durante él pueden tener una gran repercusión en la carrera de una MEC. En concreto, tener una complicación en el embarazo, realizar guardias o servicios adicionales antes del permiso de maternidad y sufrir una reducción de salario se asociaron de forma significativa a la declaración de que el embarazo había tenido una repercusión negativa en su carrera.

SOLUCIONES PROPUESTAS. Las respuestas dadas a la encuesta y los comentarios adicionales sugirieron muchos comportamientos que son ilegales o que resultan muy preocupantes. Aunque son muchas las profesiones que luchan por crear entornos que favorezcan el embarazo y la crianza de los hijos, la prevalencia de conductas ilegales en la cardiología es bastante elevada y supone un riesgo legal considerable para los empleadores. La ley deja claro que esto es responsabilidad de la institución y de sus directivos, no de las cardiólogas en el embarazo. Dada su posible responsabilidad legal, los hospitales y los consultorios debieran considerar la posible conveniencia de examinar sus políticas y adoptar medidas para adecuar las políticas y las prácticas a sus obligaciones en virtud de la ley FMLA y del Título VII (**ilustración central**). Los empleadores deben dejar de exigir a las cardiólogas embarazadas que recuperen el tiempo de permiso de maternidad trabajando horas adicionales antes, durante o después del permiso. Es ilegal discriminar a las empleadas por estar embarazadas, o por estereotipos o suposiciones sobre las madres. Esto significa que es ilegal negarse a contratar o promocionar, retrasar el ascenso, despedir o perjudicar de cualquier otra forma a las cardiólogas por estar embarazadas o por ser madres. También es ilegal presionar a las cardiólogas para que no

tengan hijos. Es ilegal exigir a las empleadas amparadas por la ley FMLA que trabajen de manera no voluntaria durante su permiso, e incluso esperar de ellas que mantengan una correspondencia regular sobre sus pacientes. También es ilegal intentar disuadir a las empleadas que tienen derecho a un permiso según la ley FMLA de que lo tomen, o presionarlas para que regresen antes de tiempo. Tanto para los empleadores a quienes afecta la ley FMLA como para aquellos a los que no afecta pero que emplean a ≥ 15 personas, el Título VII prohíbe tratar otras bajas médicas de forma más favorable que las bajas por maternidad. Casi todos los estados tienen leyes con requisitos similares, y a menudo más estrictos (apéndice 2 del suplemento).

Una posible estrategia para gestionar este cambio de enfoque es que los hospitales y los consultorios sustituyan temporalmente a las cardiólogas de baja por maternidad con suplentes o que amplíen la plantilla disponible para cubrir el trabajo clínico, como se hace para otras ausencias. Dada la cobertura cada vez más amplia de los permisos médicos parentales y familiares y la concienciación sobre estos temas a nivel nacional, es probable que la necesidad de estos cambios deje de ser la excepción para pasar a ser la norma. Por ejemplo, 9 estados y Washington DC ofrecen ya un permiso parental remunerado, y hay leyes en proceso de elaboración en otros¹⁹.

Es necesario aumentar la concienciación para que las cardiólogas y sus empleadores comprendan que es ilegal discriminar en la contratación, el despido, los ascensos, etc., por motivos de embarazo o maternidad. Por último, es necesario impartir una formación generalizada para explicar los derechos de las empleadas con respecto a la extracción de leche materna en el trabajo, incluida la programación de los pacientes de tal manera que tengan tiempo para extraerse leche, así como la provisión de un lugar limpio y privado para hacerlo, que no sea un baño.

Los comportamientos ilegales denunciados por las cardiólogas surgen probablemente de una cultura y un clima en los que la discriminación por razón de sexo y la discriminación parental están muy extendidas. Aunque el cumplimiento de la ley es necesario y puede ayudar a mejorar esta situación, los retos que suponen una cultura y un clima adversos deben abordarse de forma explícita y directa.

La cardiología tiene un problema con la diversidad, que se pone de manifiesto en la infrarrepresentación de las mujeres, que persistirá durante más de un siglo al ritmo de cambio actual. Los comentarios indicados en la encuesta incluyen experiencias relacionadas con el embarazo que desaniman a las mujeres que ya están en cardiología y también documentan el desánimo de las que están pensando en entrar en ella. Todo ello dificulta el reclutamiento de mujeres en cardiología²⁰.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En comparación con encuestas anteriores del *American College of Cardiology*, en las que la tasa de respuesta fue del 11%³, la respuesta a esta encuesta fue bastante buena. Si se excluyen las mujeres sin embarazos, que se calcula que son un 28%⁴, la tasa de respuesta se aproxima al 35% de la población objetivo. Hay que reconocer que la población objetivo, la autoidentificada como MEC, puede no captar la totalidad de las personas que dan a luz. Aunque las encuestadas se encontraban en ese momento en Estados Unidos, otra limitación es la de saber si los embarazos y los permisos de maternidad se produjeron en Estados Unidos o en otro país. Los datos fueron notificados por las propias encuestadas, sin posibilidad de verificar las respuestas o evaluar la validez de los juicios subjetivos. Otras limitaciones son que las mujeres con embarazos múltiples pueden tener experiencias singulares en cada uno de ellos. No disponemos de información sobre el estado civil o la carrera profesional de la pareja, que podrían haber influido en la capacidad de tomar permisos no retribuidos o en el tiempo de permiso utilizado.

Por último, el análisis jurídico de las respuestas a la encuesta tuvo la limitación de que la información fue proporcionada por las encuestadas. El hecho de que una conducta denunciada fuera realmente ilegal viene determinado por un complejo conjunto de factores ajenos al ámbito de la encuesta. Por ello, solo fue posible presentar resultados que sugieren acciones ilegales o una posible evidencia de un comportamiento ilegal en muchas circunstancias. Para más información sobre las leyes que afectan a las cardiólogas embarazadas, véase el apéndice 2 del Suplemento.

CONCLUSIONES

La maternidad resulta difícil para la MEC, con una tasa de complicaciones gestacionales de más del doble de la que se da en la población de los Estados Unidos, frecuentes pérdidas de ingresos desproporcionadas respecto a la reducción de la productividad y, en casi la mitad de los casos, una repercusión negativa en su carrera. Casi tres cuartas partes de las cardiólogas que han pasado por un embarazo afirman haber sufrido prácticas preocupantes que en muchas circunstancias son ilegales, como la exigencia de un trabajo adicional antes del parto, la exigencia de trabajo durante el permiso de maternidad y una adaptación insuficiente para la lactancia materna una vez que se vuelve al trabajo. Dado que estas acciones de los empleadores se asociaron a resultados negativos, la mejora de las políticas y prácticas relacionadas con el embarazo y la maternidad no solo mejorará el cumplimiento de la ley, sino también la vida profesional de las cardiólogas, su salud y bienestar y el de sus bebés, así como la capacidad de contratar y retener a las mujeres en las plantillas de cardiología.

AGRADECIMIENTOS. Las autoras dan las gracias al *American College of Cardiology*, sección de Mujeres en Cardiología, y a *Women as One* por la distribución de esta encuesta entre sus miembros.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LAS AUTORAS

La Dra. Merz cuenta con el apoyo de The Barbra Streisand Women's Cardiovascular Research and Education Program, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, el Linda Joy Pollin Women's Heart Health Program, el Erika Glazer Women's Heart Health Project y el Adelson Family Foundation, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California. Todas los demás autoras han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dra C. Noel Bairey Merz, The Barbra Streisand Women's Heart Center, Cedars-Sinai Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center,

127 S San Vicente Blvd AHSP-A3206, Los Angeles, California 90048, Estados Unidos. Correo electrónico: Noel.BaireyMerz@cshs.org. Twitter: @drmarthagulati.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

BASADA EN SISTEMAS: Muchas cardiólogas se enfrentan a violaciones de la ley FMLA durante el embarazo y el puerperio.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Es necesario que la profesión médica, los legisladores, los empleadores y los grupos de defensa pública realicen esfuerzos concertados para superar el impacto adverso de la maternidad en las carreras de las cardiólogas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Association of Medical Colleges. AAMC 2020 Physician Specialty Data Report. Washington, DC: Association of American Medical Colleges; 2020.
2. Association of American Medical Colleges. ACGME residents and fellows by sex and specialty, 2019. In: AAMC 2020 Physician Specialty Data Report. Washington, D.C.: Association of American Medical Colleges; 2019.
3. Sarma AA, Nkonde-Price C, Gulati M, et al. Cardiovascular medicine and society: the pregnant cardiologist. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:92-101.
4. Lewis SJ, Mehta LS, Douglas PS, et al. Changes in the Professional lives of cardiologists over 2 decades. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:452-462.
5. Juengst SB, Royston A, Huang I, Wright B. Family leave and return-to-work experiences of physician mothers. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e1913054.
6. Family and Medical Leave Act of 1993, 29 U.S.C. §§ 2601-2654. 1993.
7. Civil Rights Act of 1964 § 7, 42 U.S.C. § 2000e et seq. 1964.
8. Department of Education Regulations Implementing Title IX of the Education Amendments of 1972, 34 C.F.R. §106.57. 1972.
9. Khan MS, Mahmood S, Khan SU, et al. Women training in cardiology and its subspecialties in the United States: a decade of little progress in representation. *Circulation.* 2020;141:609-611.
10. Stone AT, Carlson KM, Douglas PS, Morris KL, Walsh MN. Assessment of subspecialty choices of men and women in internal medicine from 1991 to 2016. *JAMA Intern Med.* 2020;180:140-141.
11. Takeuchi M, Rahman M, Ishiguro A, Nomura K. Long working hours and pregnancy complications: women physicians survey in Japan. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:245.
12. Anderson M, Goldman RH. Occupational reproductive hazards for female surgeons in the operating room: a review. *JAMA Surg.* 2020;155:243-249.
13. A Better Balance. Fact Sheet: State and Local Pregnant Workers Fairness Laws. Published 2017. Last updated: January 28, 2021. Accessed August 2, 2021. www.abetterbalance.org/resources/fact-sheet-state-and-local-pregnant-worker-fairness-laws/.
14. Pregnancy-Related Conditions as Disabilities under the ADA. Work Life Law, UC Hastings College of the Law. Place of Publication: San Francisco, CA. Published 2013. Accessed August 2, 2021. <https://worklifelaw.org/publications/Preg-Accomm-Disabilities.pdf>
15. Rangel EL, Castillo-Angeles M, Easter SR, et al. Incidence of infertility and pregnancy complications in US female surgeons. *JAMA Surg.* 2021;156:905-915.
16. Lerner LB, Stolzmann KL, Gulla VD. Birth trends and pregnancy complications among women urologists. *J Am Coll Surg.* 2009;208:293-297.
17. Chen J, Cox S, Kuklina EV, Ferre C, Barfield W, Li R. Assessment of incidence and factors associated with severe maternal morbidity after delivery discharge among women in the US. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2036148.
18. Workplace Lactation Laws. Series Editor: Pregnant@Work. Accessed August 2, 2021. <https://pregnantatwork.org/workplace-lactation-laws/>
19. Employee Toolkit for Paid Family and Medical Leave. Published by Mass.gov. Published on June 30, 2021. Accessed August 17, 2021. <https://www.mass.gov/doc/employee-toolkit-for-paid-family-and-medical-leave>
20. Douglas PS, Rzeszut AK, Bairey Merz CN, et al. Career preferences and perceptions of cardiology among US internal medicine trainees: factors influencing cardiology career choice. *JAMA Cardiol.* 2018;3:682-691.

PALABRAS CLAVE maternidad, discriminación, Ley de Bajas Médicas y Familiares, embarazo, permiso por maternidad, mujeres en cardiología, fuerza laboral

APÉNDICE Puede consultarse material complementario en la versión *online* de este artículo.

COMENTARIO EDITORIAL

Cardiología y maternidad: ¿misión imposible o un objetivo realista?

Marta
Jiménez-BlancoMarta Jiménez-Blanco, MD^{a,b}; Susana Del Prado Díaz, MD PHD^{a,b}

La presencia y relevancia de la mujer en la Medicina ha ido aumentando de manera progresiva desde que en 1849 Elizabeth Blackwell se graduara como la primera mujer médico en Estados Unidos. A mediados del siglo XIX, Blackwell logró acceder a *Geneva Medical College* (Nueva York) tras una encuesta realizada a los estudiantes, todos ellos varones, que aceptaron admitirla pensando que se trataba de una broma. De no haber ocurrido así, Blackwell se hubiera visto forzada a "disfrazarse" de hombre para facilitar su acceso a la carrera de Medicina, tal y como le sugirieron varios decanos de las más de 10 universidades que previamente habían rechazado su admisión por ser mujer.

A pesar de todos los avances logrados desde aquel entonces, persiste una brecha de género muy difícil de explicar. Hoy en día, casi el 50% de los graduados en Medicina son mujeres, sin embargo, éstas representan tan solo un tercio de los médicos y cirujanos y menos del 20% de los decanos de Facultades de Medicina en Estados Unidos (1). Las mujeres están infrarrepresentadas también entre los autores de artículos académicos, ya que el 60% de los primeros y últimos autores de revistas de alto impacto son varones (2).

La situación en Cardiología es aún más preocupante si cabe: tan solo el 21,5% de los residentes de esta especialidad son mujeres (frente al 42,6% en Medicina Interna), y este porcentaje es aún menor entre los cardiólogos adjuntos (12,6%) (3).

En el artículo recientemente publicado en *Journal of the American College of Cardiology*, Gulati y cols. presentan los resultados de una encuesta realizada a 323 mujeres cardiólogas americanas, a las que se interroga acerca de sus experiencias laborales durante el embarazo y la baja de maternidad (4). Si bien es cierto que se trata de un cuestionario retrospectivo, con todas las limitaciones que ello conlleva, los resultados del estudio ponen claramente de manifiesto las dificultades a las que se tienen que enfrentar las mujeres americanas que se dedican al campo de la Cardiología.

La mayoría retrasó comunicar su estado de gestación hasta el segundo trimestre, entre otras razones, por miedo a las reacciones de sus jefes o compañeros varones. A un 37,2% les exigieron realizar horas extras o guardias antes de la baja de maternidad, con el fin de "compensar" el tiempo que iban a estar ausentes (4).

El 38,1% de las gestantes reportaron alguna complicación durante el embarazo: 36 mujeres requirieron reposo absoluto en cama, 30 presentaron parto pretérmino y 23 una pérdida gestacional. Sin embargo, estas complicaciones no fueron más frecuentes en aquellas mujeres que realizaron horas extra o guardias antes de su baja (43,1% vs 33,5%, $p = 0,083$), excepto aquellas que requirieron reposo absoluto (17,5% vs 7,4%, $p = 0,005$) (4).

En cuanto a la compensación salarial, el 41,2% de las mujeres sufrieron una reducción salarial durante el año de gestación, siendo esta reducción más frecuente en hospitales privados (67%) que en hospitales universitarios (29%). La duración de la baja remunerada fue muy variable, siendo las más frecuentes de 6 semanas (22,9%) y 3 meses (19,2%), aunque lo verdaderamente sorprendente es que casi un cuarto de las mujeres no pudo disfrutar de una baja remunerada (4).

La legislación en este sentido en Estados Unidos es claramente insuficiente, con el *Family and Medical Leave Act* (FMLA) y el *Title VII of the Civil Rights Act* como únicos garantes del derecho a una baja no remunerada de 12 semanas y del derecho a la no discriminación por sexo, respectivamente (4).

LEGISLACIÓN EN EUROPA Y EN ESPAÑA

Estos resultados serían inadmisibles en la Europa de hoy en día. El "estado de bienestar", definido como un modelo de organización social en el cual el Estado provee servicios en cumplimiento de los derechos sociales a los habitantes de un país, nos permite disfrutar de una serie de privilegios sociales en este continente, entre los que encontramos los relacionados con la maternidad y la lactancia.

^aHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid (España); ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, CIBER-CV

Los permisos de maternidad y paternidad en Europa son extremadamente variables en la actualidad. En Reino Unido el permiso de maternidad es de 52 semanas, aunque 13 de ellas no cuentan con retribución económica, en Italia este es de 20 semanas, Eslovenia o Bélgica 15 semanas y en Francia es variable en función del número de hijos previo y/o simultáneo. Los permisos de paternidad también presentan grandes desigualdades, siendo en algunos países transferibles, es decir, pudiéndose intercambiar entre progenitores.

En España, por ejemplo, la baja de maternidad consiste en 16 semanas remuneradas al 100% por el Estado, a las que hay que sumar una baja por lactancia de entre 2 y 4 semanas a cargo del empleador (5). En caso de parto múltiple, a las 16 semanas se suman 2 semanas por cada hijo adicional. Además, la mujer tiene derecho a solicitar una reducción de jornada o excedencia no remunerada para el cuidado de un menor de 12 años, sin que esto pueda perjudicar a su puesto de trabajo o a su promoción. Estos derechos se aplican también en caso de que el hijo sea adoptado o por acogimiento.

Pero no sólo eso, sino que en los últimos siete años, la baja de paternidad ha pasado de ser de 2 a 16 semanas, igualándose con la de la mujer y por tanto eliminando la posibilidad de discriminación por este motivo a la hora de contratar (5). Además, el hombre también tiene derecho a baja por lactancia con una duración idéntica a la mujer.

Los riesgos durante el embarazo también están contemplados en la legislación, de tal forma que la mujer tiene derecho a una baja o cambio de puesto de trabajo si éste entraña algún riesgo para la gestación. Asimismo, existe una protección especial contra el despido desde el inicio del embarazo hasta 9 meses después del parto. En estos casos el cese debe estar debidamente justificado, y el empresario tiene que demostrar que la causa del mismo es independiente de la gestación.

LA SITUACIÓN EN ESPAÑA

No obstante, si bien sobre el papel la situación de la baja maternal resulta relativamente igualitaria no es oro todo lo que reluce, en Europa, y por supuesto en España, aún estamos lejos de la tan ansiada equidad laboral. El techo de cristal, tan real en el mundo laboral actual, fue acuñado como término por primera vez en 1978 por la consultora laboral Marilyn Loden, refiriéndose a los impedimentos o barreras culturales que dificultan el ascenso de la mujer a altos cargos a pesar de su cualificación. Y aunque han pasado más de 40 años desde su descripción, este techo sigue siendo aún una agravante realidad presente en nuestro medio.

En España, el número de mujeres médico ha pasado del 35% en el año 2000 al 51,9% en el año 2017 (6). En

concreto en 2017, el 68% de los médicos que finalizaron su especialidad eran mujeres (7). En un estudio realizado en el Hospital Clínic de Barcelona y publicado en 2013 (8), los datos eran abrumadores. Si bien la proporción entre residentes mujeres/hombres entre 1996 y 2008 era superior a 1, una vez finalizada la residencia, la proporción de mujeres doblaba la proporción de hombres en cuanto a temporalidad y, a pesar de que la mujer alcanzaba puestos más elevados a lo largo de los años de estudio, más del 65% de los consultores y el 85% de los consultores seniors continuaban siendo hombres el último año del estudio (2008). En cuanto a paridad en las especialidades, cardiología se encontraba entre las menos feminizadas, con una ratio mujeres/hombres de 0,18.

Centrándonos en la cardiología en España, en un estudio publicado en 2019 en el que se realizó una encuesta en 70 hospitales españoles (7) se objetivó que, aunque el 40% de los cardiólogos eran mujeres, éstas tan solo ocupaban el 19% de las jefaturas de sección y el 11% de las jefaturas de servicio. Además, las mujeres que ocupaban jefaturas de servicio lo hacían en hospitales de menor categoría y solo el 7% de los profesores titulares eran mujeres.

Otro ejemplo de la falta de paridad en cardiología se objetiva en las actividades formativas y cargos representativos de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Así en los últimos congresos nacionales de cardiología las ponentes y moderadoras apenas eran el 25% (9), la representatividad en el Comité Ejecutivo de la SEC oscila entre el 15 y el 25% y solo ha habido una editora jefa de la Revista Española de Cardiología desde el año 1947.

Además de la falta de representatividad de la mujer en la jerarquía asistencial y académica, también se ha observado una brecha horizontal donde las cardiólogas españolas tienden a subespecialidades menos invasivas, similar a la objetivada en otros países (10). En algunas subespecialidades como hemodinámica y electrofisiología, este hecho podría estar influido por preocupación a la exposición a radiación ionizante. Si bien hasta un tercio de las mujeres dedicadas a la cardiología intervencionista continúan realizando procedimientos con radiación durante el embarazo (10) con la convicción de que, con la adecuada protección, el riesgo para un feto de mantener la actividad habitual es despreciable y asumible (11), para otras la falta de evidencia científica supone una pausa extra en el desempeño de su trabajo habitual durante la gestación o, directamente, la evitación de estas subespecialidades (12).

En cuanto a los motivos de la falta de equidad en la cardiología española probablemente sean lo más difícil de evaluar. Si bien la igualdad temporal de las bajas de paternidad limita la posible selección de género a la hora de la contratación, sigue habiendo diferencias en este sentido. Por ejemplo, en el ámbito privado o en el ejerci-

cio de la cardiología de forma autónoma, donde la remuneración de las bajas no es tan estricta como en el ámbito público, es posible que aún existan diferencias, como ocurre claramente en otros países (13). Por otra parte, las complicaciones durante la gestación siempre serán inexistentes en el varón, mientras que la necesidad de reposo, ausencia laboral por pruebas médicas o adaptación del puesto de trabajo será requerida por la mujer. Un dato necesario para analizar estos hechos, aún no disponible, es la proporción de hombres y mujeres que modifican o renuncian a la baja por paternidad. Es decir, si bien es España, el descanso obligatorio por paternidad es de 6 semanas, se desconoce la cifra actual de padres que completan la baja de forma ininterrumpida más allá de este tiempo; pero es muy posible que sea menor en hombres que en mujeres dado que, habitualmente, la mujer asume más responsabilidades familiares que el varón. Este es un hecho indiscutible en las excedencias por cuidado de

hijos, de las cuales el 85,3% fueron solicitadas por mujeres, frente al 14,7% concedidas a hombres en el primer trimestre de 2021 en España.

En conclusión, la situación de las mujeres en cardiología ha mejorado con el paso de los años (especialmente en Europa y España) en parte gracias a las leyes que protegen la maternidad, sin embargo, la situación aún dista mucho de ser equitativa (4). El acceso de la mujer a ciertas subespecialidades, a puestos académicos, al liderazgo y a la jerarquía en cardiología depende, pero no solo, de su protección legal durante el periodo tan vulnerable como suponen el embarazo y el permiso de maternidad, sino que pasa por un auténtico cambio de actitud social, cultural e institucional. Derribar el techo de cristal que separa a las mujeres del acceso a puestos visibles debe ser uno de los objetivos de la medicina y la cardiología en los próximos años, de manera que su trayectoria profesional dependa exclusivamente de su cualificación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Association of American Medical Colleges. The changing representation of men and women in academic medicine. <https://www.aamc.org/download/75776/data/aibvol5no2.pdf>. Published July, 2005. Accessed August 21, 2015.
2. Jagsi R, Phil D, Guancial E, et al. The "Gender Gap" in Authorship of Academic Medical Literature - A 35-year perspective. *N Engl J Med* 2005; 355: 281-7.
3. Mehta LS, Fisher K, Rzeszut AK et al. Current Demographic Status of Cardiologists in the United States. *JAMA Cardiol* 2019; 4:1029-33.
4. Gulati M, Korn RM, Wood MJ et al. Childbearing among women cardiologists. The Interface of Experience, Impact, and the Law. *JACC* 2022; 79 (11): 1076-1087
5. Real Decreto-Ley 6/2019 de 1 de marzo de medidas urgentes para garantía de la igualdad de trato y de oportunidades entre mujeres y hombres en el empleo y la ocupación. BOE nº57 de 7 de marzo de 2019, páginas 21 692 a 21 717.
6. Organization for Economic Co-operation and Development. Health data: statistic and Indicators for 24 countries 2009. Disponible en: http://stats.oecd.org/index.aspx/DataSetCode/HEALTH_STAT. Consultado 17 May 2018.
7. Antonia Sambola, Manuel Anguita, Gabriela Guzmán, Paola Beltrán, Laia Milà y Mireia Giné. Diferencias de género en la carrera profesional de los cardiólogos en 70 hospitales españoles. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(3):258-274
8. Pilar Arrizabalaga, Rosa Abellana, Odette Viñas, Anna Merino, Carlos Ascaso. Gender inequalities in the medical profession: are there still barriers to women physicians in the 21st century? *Gac Sanit*. 2014;28(5):363-368
9. Sambola A, Anguita M, Gine M. Existe brecha de género en la cardiología española? *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(3):195-197
10. Lewis SJ, Mehta LS, Douglas PS, et al. American College of Cardiology Women in Cardiology Leadership Council. Changes in the professional lives of cardiologists over 2 decades. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:452-462
11. Velázquez M, Pombo M, Unzué L, Bastante T, Mejía E, Albarrán A. Radiation exposure to the pregnant interventional cardiologist. Does it really pose a risk to the fetus? *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:606-608.
12. Irene Valverde Andrés, Rocío Cózar León, Mar González Vasserota y Ernesto Díaz Infante. Exposición de las cardiólogas intervencionistas a radiaciones ionizantes durante el embarazo. Realmente es necesario? *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(7):611-619
13. Mehta LS, Blumenthal RS, Sharma G. The implications of Restrictive Maternity Leave in Cardiology. A time to hold the levers. *JACC* 2022; 79:1088-91.

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Trombo ventricular izquierdo tras infarto agudo de miocardio



Revisión de actualización de JACC

Anton Camaj, MD, MS,^a Valentin Fuster, MD, PHD,^a Gennaro Giustino, MD,^a Solomon W. Bienstock, MD,^a David Sternheim, MD,^a Roxana Mehran, MD,^a George D. Dangas, MD, PHD,^a Annapoorna Kini, MD,^a Samin K. Sharma, MD,^a Jonathan Halperin, MD,^a Marc R. Dweck, MD, PHD,^b Martin E. Goldman, MD^a

RESUMEN

La incidencia de un trombo del ventrículo izquierdo (VI) tras un infarto agudo de miocardio ha disminuido notablemente en las últimas décadas gracias a los avances que se han realizado en la reperfusión y las terapias antitrombóticas. A pesar de ello, los eventos embólicos siguen siendo la complicación más temida del trombo del VI que requiere anticoagulación sistémica. Desde el punto de vista de su mecanismo de producción, la formación de un trombo en el VI depende de la tríada de Virchow (es decir, la lesión endotelial provocada por el infarto de miocardio, la estasis sanguínea provocada por la disfunción del VI y la hipercoagulabilidad desencadenada por la inflamación, y cada uno de estos elementos constituye un posible objetivo terapéutico). Las modalidades de diagnóstico que resultan útiles son la ecocardiografía transtorácica con o sin medios de contraste ecográficos y la resonancia magnética cardíaca. La mayor parte de los trombos del VI se forman en las primeras 2 semanas tras el infarto agudo de miocardio, y el papel de las exploraciones de imagen de vigilancia parece ser limitado. Los antagonistas de la vitamina K siguen siendo la piedra angular del tratamiento porque la eficacia de los anticoagulantes orales directos está menos establecida. Tan solo hay unos pocos datos que respalden el uso habitual de una anticoagulación profiláctica, incluso en pacientes de alto riesgo. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1010-1022) © 2022 Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation.

Aunque la incidencia de trombos en el ventrículo izquierdo (VI) tras un infarto agudo de miocardio (IAM) ha disminuido sustancialmente en las últimas décadas, en gran parte debido a la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria temprana y a las pautas de tratamiento antitrombótico adyuvante, el trombo del VI sigue siendo una complicación importante del IAM dado el alto riesgo de ictus y embolia sistémica posteriores¹⁻⁴. Las guías estadounidenses más recientes

recomiendan los antagonistas de la vitamina K (AVK) frente a los anticoagulantes orales directos (ACOD) para la prevención de los eventos embólicos en los pacientes con un IAM complicado por un trombo del VI^{5, 6}. Para complicar aún más la cuestión, los datos de los pacientes tratados con una ICP en presencia de otras indicaciones para la anticoagulación oral, como la fibrilación auricular o las válvulas cardíacas mecánicas, han puesto de manifiesto un mayor riesgo de hemorragia cuando se



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

^a The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; y ^b British Heart Foundation Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Edimburgo, Reino Unido. Javed Butler, MD, MPH, MBA, ha actuado como 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 1 de diciembre de 2021; original revisado recibido el 13 enero de 2022, aceptado el 13 enero de 2022.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACO** = anticoagulación oral**ACOD** = anticoagulante oral directo**AHA** = American Heart Association**AVK** = antagonistas de la vitamina K**DAI** = descendente anterior
izquierda**ETE** = ecocardiografía
transesofágica**ETT** = ecocardiografía transtorácica**FEVI** = fracción de eyección
ventricular izquierda**IAM** = infarto agudo de miocardio**IAMCEST** = infarto agudo de
miocardio con elevación del
segmento ST**ICP** = intervención coronaria
percutánea**IM** = infarto de miocardio**RMC** = resonancia magnética
cardíaca**RTG** = realce tardío de gadolinio**SCA** = síndrome coronario agudo**TAC** = tomografía axial
computarizada**TAPD** = tratamiento antiagregante
plaquetario combinado doble**VI** = ventrículo izquierdo

combinan los anticoagulantes orales (ACO) con el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAPD)⁷. De hecho, la evidencia emergente es favorable a una pauta de tratamiento antitrombótico adaptada consistente en un único fármaco antiagregante plaquetario junto con un ACOD⁸, pero no se ha estudiado en ensayos aleatorizados si esto puede extrapolarse a los pacientes con un trombo del VI tras un IAM. Presentamos aquí una revisión de la literatura sobre la epidemiología, la fisiopatología, el diagnóstico, el tratamiento y la vigilancia del trombo del VI después de un IAM y proporcionamos un algoritmo para abordar el diagnóstico y el tratamiento de esta difícil situación clínica. En esta revisión no se presentan datos de seres humanos; por lo tanto, no obtuvimos una aprobación del comité de ética de investigación para presentar el artículo.

EPIDEMIOLOGÍA

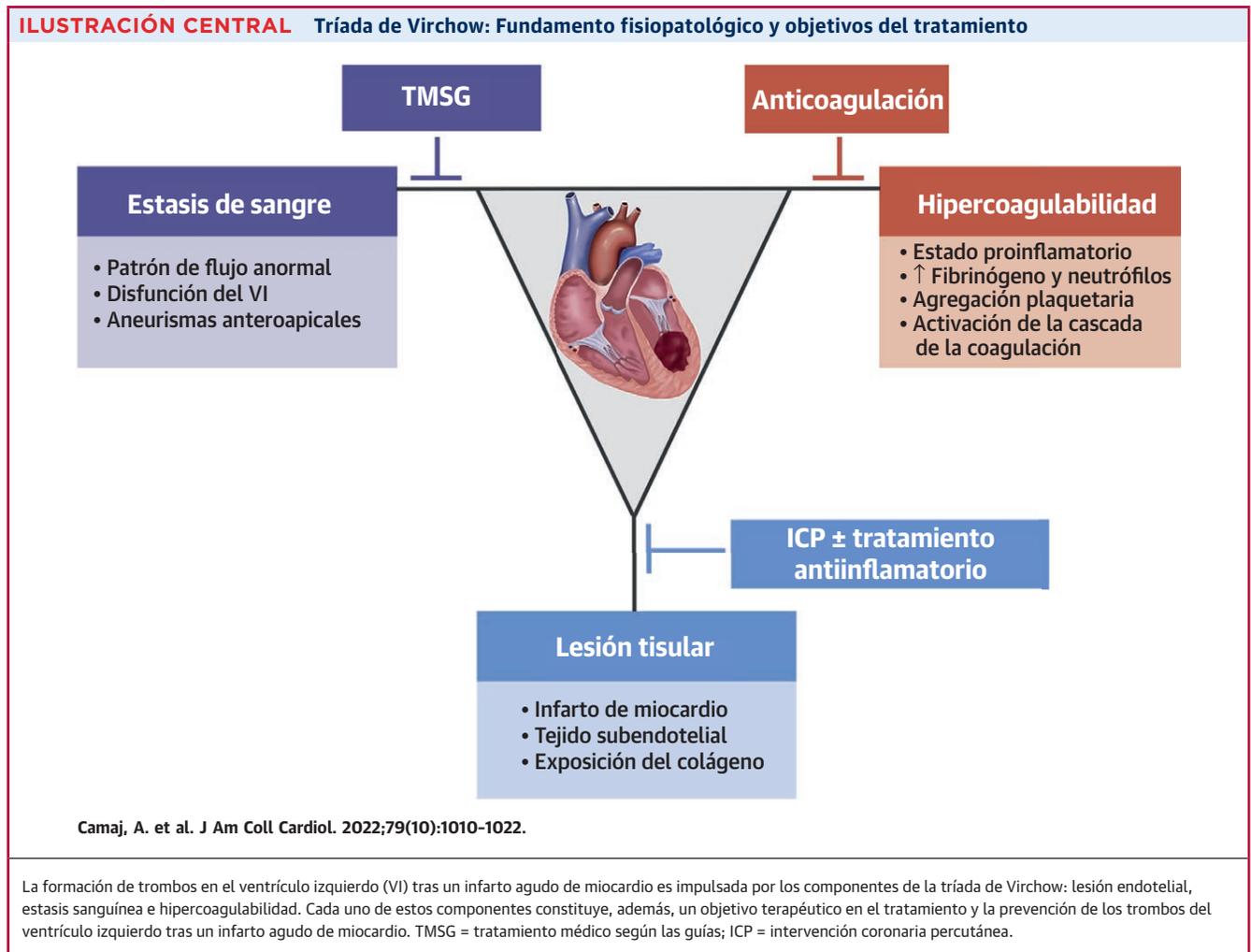
La incidencia de los trombos del VI tras un IAM ha disminuido significativamente desde la introducción de las terapias de reperfusión. En la época anterior a los tratamientos trombolíticos, la incidencia de trombos en el VI tras un infarto de miocardio (IM) de la pared anterior era de hasta un 60%⁹⁻¹². Los tratamientos trombolíticos pueden reducir la aparición de trombos en el VI, pero estos siguen siendo muy frecuentes (hasta en un 40% de los casos), en especial en los pacientes con infartos de gran tamaño¹³⁻¹⁶. En la era de la ICP primaria, las tasas notificadas de trombos del VI tras un IAM son muy diversas, y es probable que ello refleje las diferencias existentes en la anatomía, el momento de la intervención tras el IAM y en el tipo y momento del diagnóstico por la imagen en relación con el evento. En un metanálisis de 2016 de más de 10.000 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), la incidencia global de trombos en el VI fue del 2,7% (207 de 7471) y del 9,1% (282 de 3447) en los que tenían con un IAMCEST de cara anterior¹⁷. Un metanálisis más reciente de más de 2000 pacientes con trombos del VI detectados mediante resonancia magnética cardíaca (RMC) en el plazo de un mes tras el IAMCEST describió una incidencia de trombos del VI de hasta el 6,3% en los pacientes con IAMCEST, del 12,2% en los que tenían un IAMCEST de cara anterior y del 19,2% en los que presentaban un IAMCEST de cara anterior y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 50%¹⁸, lo cual sugiere que la incidencia global puede haberse subestimado. En un sentido más amplio, estos datos tienen consecuencias importantes

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento de los pacientes con un trombo mural en el ventrículo izquierdo después de un IAM constituye un verdadero reto porque no se dispone de evidencia suficiente derivada de ensayos aleatorizados.
- En los pacientes con un trombo del VI o un riesgo elevado de que se forme, las imágenes seriadas pueden identificar características que justifiquen un tratamiento antitrombótico más intensivo o prolongado para reducir el riesgo de embolia.
- Serán necesarias nuevas investigaciones para determinar el momento óptimo para realizar las exploraciones de imagen iniciales y de vigilancia, y para evaluar estrategias antitrombóticas alternativas para los pacientes con trombos murales del VI después de un IAM.

sobre qué pacientes podrían obtener un beneficio con un seguimiento estricto para la detección de los trombos del VI ya que la tasa de IAMCEST de la arteria descendente anterior izquierda (DAI) (es decir, anteroapicales) observada en el registro contemporáneo SWEDEHEART (*Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies*) fue del 38% (23.569 de 62.048 pacientes con IAMCEST)¹⁹, y la tasa de insuficiencia cardíaca o disfunción del VI en la situación inicial o durante la hospitalización por IAM fue del 42% (2347 de 5573 pacientes con IAM) en el registro VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction*), en el que un 58,5% de estos pacientes (n = 992) presentaron una FEVI < 40%²⁰.

Estos resultados pueden explicarse por la modalidad de diagnóstico por la imagen utilizada para detectar el trombo del VI, ya que múltiples estudios han demostrado la superioridad de las imágenes de RMC respecto a las de la ecocardiografía transtorácica (ETT) en la detección de trombos murales del VI más pequeños y laminares^{18,21-23}. Según lo indicado por un reciente metanálisis de 2072 pacientes con IAMCEST, en los 431 con datos de RMC y de ETT, la sensibilidad de la ETT fue del 29% (IC del 95%: 17%-45%), con una especificidad del 98% (IC del 95%: 96%-99%) en comparación con la RMC; sin embargo, ninguno de los estudios incluidos en este metanálisis utilizó medios de contraste ecográficos ni los métodos volumétricos tridimensionales más recientes cuando se empleó la ETT para detectar el trombo del VI¹⁸. En consecuencia, estos datos sugieren no solo que se ha subestimado la in-



cidencia de los trombos del VI tras el IM, sino también que probablemente se infravaloró igualmente en la era anterior a la ICP.

Los eventos tromboembólicos causados por los trombos del VI pueden ser devastadores. El riesgo de embolia en pacientes con presencia documentada de trombos en el VI parece estar más directamente relacionado con 2 características apreciables en las exploraciones de imagen: la movilidad y la protrusión del trombo²⁴⁻²⁶. En un estudio de 92 pacientes con trombos del VI después de un IM se observó una incidencia de embolias sistémicas del 16% durante una mediana de seguimiento de 5,4 años, motivada en gran medida por una incidencia del 19% en los pacientes con un tratamiento de warfarina situado dentro del margen terapéutico durante < 50% del tiempo, en comparación con el 3% observado en los pacientes con una anticoagulación terapéutica más uniforme²⁷. McCarthy et al²⁸ observaron una tasa de incidencia de muerte por cualquier causa del 13% y una tasa de incidencia de eventos embólicos del 1,9% durante un

seguimiento de 1 año en pacientes con trombos del VI; sin embargo, en el 25,9% de los pacientes hubo un trombo del VI desencadenado por el IAM, en comparación con el 68,5% de los pacientes en el contexto de una insuficiencia cardíaca crónica. No se especificó la incidencia de eventos embólicos en los pacientes que presentaron un IAM. En una investigación más reciente de más de 90.000 ETT consecutivas realizadas en un mismo centro entre 2011 y 2018, se observó una incidencia global de trombos del VI del 0,18% (n = 159; 74 de ellos asociados a un IM agudo) durante una mediana de seguimiento de 632 días²⁹. Los pacientes con un trombo del VI fueron tratados posteriormente con AVK (48,4%), heparinas parenterales (27,7%) y ACOD (22,6%). En los pacientes con trombos del VI tratados, la mortalidad por cualquier causa se produjo en el 18,9% de los casos, los eventos cardiovasculares adversos mayores se dieron en el 37,1%, las complicaciones embólicas en el 22,2% y las hemorragias mayores en el 13,2%²⁹. Aunque hubo una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes

que presentaron una regresión del trombo del VI (15,2% frente al 25,0%; HR: 0,48; IC del 95%: 0,23-0,98; $p = 0,039$) en comparación con los pacientes con un trombo persistente tras una mediana de 338 días después de la ETT inicial, no hubo diferencias significativas entre estos grupos en cuanto a las complicaciones embólicas (22,2% frente a 22,0%)²⁹. Estos resultados involucran a los trombos persistentes como un marcador de la disfunción del VI persistente, que se asoció a una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares adversos importantes, y no necesariamente como la causa de la muerte.

FISIOPATOLOGÍA, ANATOMÍA Y EVOLUCIÓN NATURAL

La tríada de Virchow, que es la piedra angular de la formación de los trombos en el VI tras un IAM, incluye la lesión endotelial, la estasis sanguínea y la hipercoagulabilidad (**ilustración central**). Desde el punto de vista de su mecanismo de producción, la expansión del infarto con un adelgazamiento y dilatación regional del endotelio dañado en la zona del infarto comienza de manera casi inmediata, aumenta la tensión de la pared y puede conducir a la formación de un aneurisma ventricular³⁰. La estasis sanguínea se debe principalmente a la disfunción del VI con una fracción de eyección reducida y/o una gran acinesia o discinesia apical o anterior del VI (es decir, un aneurisma) y una función contráctil reducida que facilita la estasis causada por un vórtice anormal. De hecho, la presencia de una disfunción del VI y/o una gran acinesia o discinesia apical o anterior del VI se ha asociado claramente a la formación de trombos del VI en los primeros 7 días después del IAM^{17, 18}, lo que evidencia que la estasis causada por el IM es un componente importante de la formación del trombo^{22, 31}. Además, los patrones de flujo anormales producidos por la disfunción regional del VI están estrechamente relacionados con la formación de trombos en comparación con los patrones de flujo normales³².

La lesión tisular local en combinación con la baja velocidad de cizallamiento en la zona del infarto activa el sistema de la coagulación, lo que lleva a una acumulación de fibrina a través de enlaces cruzados (vía común de la coagulación), las plaquetas (vía intrínseca) y los eritrocitos, que conjuntamente constituyen el trombo recién formado³³. Este conocimiento básico de la lesión tisular, la estasis y la formación de enlaces cruzados de fibrina durante la formación del trombo es el fundamento del uso de anticoagulantes en lugar de fármacos antiagregantes plaquetarios en los pacientes con un trombo del VI³⁴.

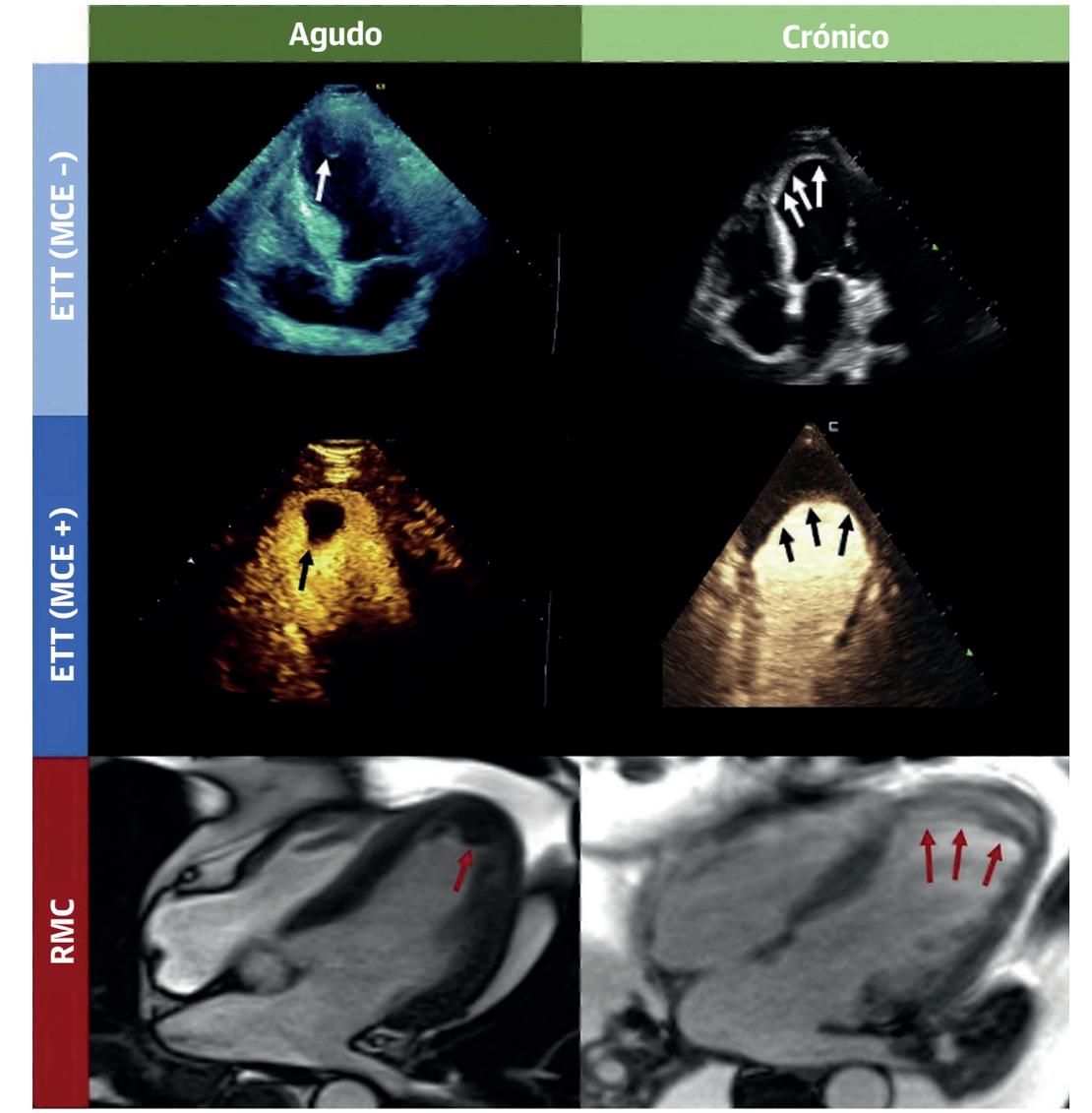
La lesión endotelial en el contexto del IAM desencadena un estado inflamatorio y protrombótico (es decir, hipercoagulabilidad) al exponer el tejido subendotelial y el colágeno a la sangre circulante³³. Los infartos de mayor

tamaño, evidenciados por unas concentraciones más elevadas de enzimas cardíacas, también se han asociado a una mayor tasa de formación de trombos en el VI en comparación con lo observado en los pacientes con infartos más pequeños³⁵. Los valores iniciales de proteína C reactiva, fibrinógeno y cociente neutrófilos/linfocitos son factores predictivos independientes para la formación temprana de un trombo en el VI después del IAM³⁶. En este contexto, la propagación y el crecimiento de trombos pequeños hasta convertirse en trombos más grandes que protruyen en la cavidad ventricular y están expuestos al flujo sanguíneo circulante pueden provocar una embolia³³. El estado de hipercoagulabilidad existente tras un IAM parece persistir durante un período de hasta 6 meses o más³⁷. Un trombo reciente fresco puede contribuir a producir una reacción inflamatoria persistente en el miocardio subyacente y es de por sí trombogénico^{30, 33}, mientras que un trombo crónico es menos propenso a la embolia una vez que se ancla más firmemente en el endocardio, es más laminar y protruye menos, y está aislado de las fuerzas dinámicas de la sangre circulante^{33, 34}. La recuperación de la función ventricular después del tratamiento aumenta el flujo sanguíneo y reduce la estasis, mientras que la resolución de la inflamación miocárdica frena la expansión del trombo. El tratamiento con heparina intravenosa parece reducir el trombo mural más que el trombo protuberante³⁸. En un estudio de 261 pacientes con IAM en el período anterior al uso de la perfusión, 46 (17,6%) presentaron trombos del VI, y 43 fueron objeto de un seguimiento durante una media de 15 meses con exploraciones secuenciales de ETT³⁹. Se produjeron embolias en 7 pacientes, ninguno de los cuales había recibido anticoagulación, y todas ellas se dieron en los 4 meses siguientes al IM incidente³⁹. De hecho, es probable que el trombo se resuelva en más del 50% de los pacientes en un plazo de 6 meses tras el IM que lo ha generado^{30, 40}. En aquellos casos en los que el trombo no se resuelve después de transcurrido este periodo, el trombo mural fibrosado y endotelizado del VI puede desempeñar un papel favorable al limitar la expansión del infarto, reducir la tensión de la pared, limitar la formación de aneurismas y restaurar el grosor parcial del miocardio, mejorando con ello el rendimiento miocárdico global³⁰. Así, las características físicas del trombo (es decir, su tamaño, forma, morfología mural [sésil] o protuberante, movilidad y edad en el momento de sufrir el evento agudo) pueden influir en sus consecuencias.

DIAGNÓSTICO

EXPLORACIÓN DE IMAGEN CON RMC. La RMC sigue siendo la modalidad de diagnóstico por la imagen óptima para el diagnóstico y la evaluación del trombo del VI, con una sensibilidad del 82%-88% y una especificidad cerca-

FIGURA 1. Representación visual de los trombos agudos y crónicos del ventrículo izquierdo



Trombos agudos y crónicos del ventrículo izquierdo tal como se observan en la ecocardiografía transtorácica (ETT) con y sin un medio de contraste ecográfico (MCE) y en la resonancia magnética cardiaca (RMC). Las **flechas simples (blanca, negra y roja)** indican la formación de un trombo agudo caracterizado por una masa apical que protruye. Las **flechas triples (blancas, negras y rojas)** muestran la formación de un trombo crónico caracterizado por una masa apical lisa y laminar. Las **flechas negras y blancas** indican el trombo detectado por ETT con y sin el uso de un MCE, respectivamente. Las **flechas rojas** indican el trombo detectado mediante RMC

na al 100% en comparación con la confirmación quirúrgica y/o anatomopatológica⁴¹. Cuando se obtienen imágenes de trombos del VI mediante RMC, la cine-RMC es más habitual, pero se ha demostrado que la RMC con realce tardío de gadolinio (RTG), que utiliza una secuencia de pulsos de recuperación de inversión con imágenes de «T1 largo» (T1 = 600 milisegundos) después de la cine-RMC, mejora la detección de los trombos; sin embargo, su uso generalizado se ve limitado por un coste considerable

y una aplicabilidad clínica limitada, especialmente en los pacientes con una enfermedad renal en fase terminal²². Dada su composición avascular, los trombos del VI no muestran captación de gadolinio y, por lo tanto, aparecen de color negro en las imágenes de RMC y pueden diferenciarse fácilmente del miocardio infartado circundante y de la sangre tras la administración del contraste (**figuras 1 y 2A**)²². Más allá de sus capacidades diagnósticas, la RMC también ha resultado útil en la identificación de fac-

tores de riesgo estructurales para la formación de trombos en el VI, en particular la carga de cicatriz miocárdica o el tamaño del infarto⁴². En 1 estudio, a pesar de que los valores de FEVI fueron casi idénticos, los trombos del VI detectados mediante RMC con realce tardío (RMC con RTG) fueron > 5 veces más frecuentes en los pacientes con una miocardiopatía isquémica que en los pacientes con una miocardiopatía no isquémica, y el tamaño del infarto (es decir, la proporción de miocardio cicatrizado) mostró una asociación independiente con la formación de trombos (OR: 1,02; IC del 95%: 1,002-1,04 por % de infarto transmural del VI; $p = 0,03$)⁴². Además, el aumento de la prevalencia observado en los pacientes con cardiopatía isquémica se reflejó en un aumento de más de 3 veces en la carga de cicatriz en comparación con los pacientes con miocardiopatía no isquémica⁴². El uso generalizado de la RMC se ha visto limitado por el coste y la disponibilidad. En este sentido, los datos sugieren que los trombos del VI detectados mediante la RMC pero no detectados por la ETT se asocian a unos resultados clínicos similares a los de los pacientes con trombos evidentes en la ETT. En una gran cohorte de pacientes con trombos del VI detectados mediante la RMC con RTG, la incidencia anualizada de embolias fue del 3,7% a pesar del uso del tratamiento anticoagulante contemporáneo en el 89% de los pacientes. Esta cifra puede compararse con la incidencia anual de embolias del 0,8% en los pacientes de iguales características sin trombos del VI. En los pacientes con trombos del VI detectados mediante la RMC con RTG (N = 157), la tasa de embolias fue independiente de que el trombo del VI se hubiera identificado o no mediante la ecocardiografía⁴³. En este estudio, en 110 pacientes se realizó una ETT en los 10 días siguientes a la RMC, y en el 64% de ellos (70 de 110) se llevó a cabo una ETT con contraste. Aunque la RMC puede detectar trombos murales pequeños con más frecuencia que otras modalidades de diagnóstico por la imagen, la repercusión clínica de los trombos laminares más pequeños puede ser menos grave.

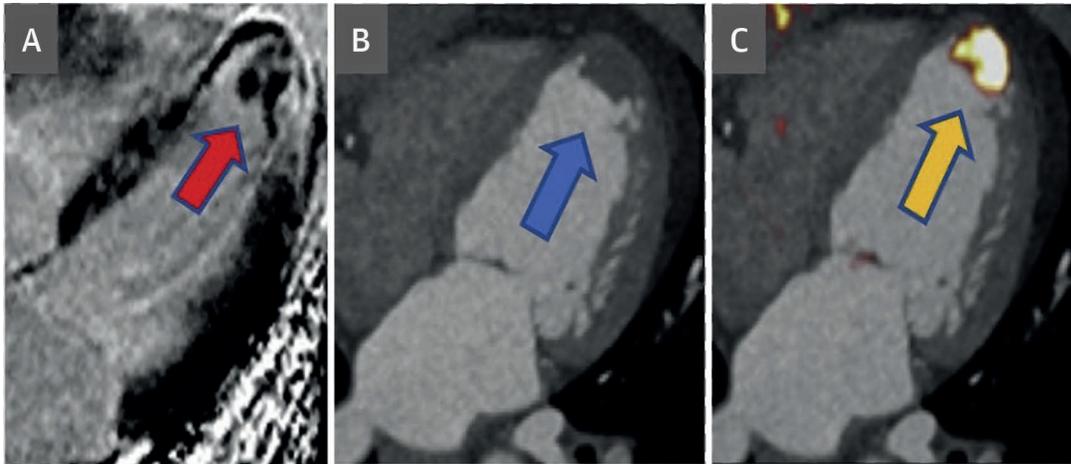
ETT. Teniendo en cuenta su amplia disponibilidad y asequibilidad en comparación con la RMC y su utilidad para evaluar la función ventricular y las anomalías estructurales, la ETT es la modalidad de diagnóstico por la imagen más utilizada para diagnosticar los trombos del VI después de un IAM^{2, 18}. Un trombo del VI suele aparecer como una masa ecodensa diferenciada del endocardio circundante y adyacente a un segmento del VI acinético o hipocinético o a un aneurisma que se observa la mayor parte de las veces en el vértice del VI porque esta es la región de flujo más lento y de mayor estasis después de un gran IM anteroseptal en el territorio irrigado por la DAI^{9, 22}. Los trombos del VI pueden clasificarse como protuberantes y/o móviles cuando son agudos o murales y/o sésiles y planos en el periodo crónico (**figura 1**) des-

pués del IM. La ETT tiene una gran exactitud diagnóstica para los trombos del VI después de un IM agudo, con una especificidad del 95%-98%, que se ve contrarrestada por una sensibilidad relativamente baja (21%-35%), lo cual sugiere que muchos trombos del VI no serán detectados por la ETT^{21-23, 41}. Esta baja sensibilidad puede estar relacionada con la visualización insuficiente del vértice del VI, el pequeño tamaño del trombo y las ventanas acústicas deficientes. La adición de un medio de contraste ecográfico intravenoso mejora tanto la especificidad (99%) como la sensibilidad (64%) de la ETT, en especial en los pacientes con un IM de cara anterior, al realzar la definición del límite del endocardio²².

Se ha propuesto que la gravedad de las anomalías del movimiento de la pared, evaluada mediante la ETT, pueda usarse como método de cribado antes de realizar la RMC. Con el empleo de la puntuación del movimiento de la pared apical, Weinsaft *et al*²² demostraron que una puntuación más alta (≥ 7 con contraste y ≥ 5 sin contraste) tenía una sensibilidad de aproximadamente el 100% y un valor predictivo negativo del 100% para detectar los trombos del VI. Estos resultados sugieren que la ETT con una puntuación de movimiento de la pared apical alta (es decir, una peor función apical) identifica adecuadamente a los pacientes en los que puede aportar un beneficio la obtención adicional de imágenes de RMC, al tiempo que evita la realización de exploraciones adicionales innecesarias. La ecocardiografía transesofágica (ETE) tiene una utilidad adicional a la ETT limitada en el diagnóstico de los trombos del VI, ya que el vértice del VI, especialmente en los pacientes con un ventrículo izquierdo dilatado y discinesia apical, suele verse de forma escorzada y puede tener una visualización deficiente tanto en las proyecciones transesofágicas como en las transgástricas.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA. La tomografía axial computarizada (TAC) no ha sido validada como modalidad de diagnóstico por la imagen para los trombos del VI; sin embargo, en un estudio, el uso del TAC para detectar los trombos de la orejuela auricular izquierda mostró una sensibilidad y una especificidad del 100% y del 92%, respectivamente, con un valor predictivo negativo del 100% y un valor predictivo positivo del 23%, en comparación con la ETE, lo que resulta prometedor por lo que respecta a su posible papel en la detección de los trombos del VI⁴⁴. Además, un metanálisis de 2955 pacientes corroboró estos resultados, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 92% para detectar trombos en la aurícula izquierda o en la orejuela auricular izquierda con el TAC en comparación con la ETE; estos valores aumentaron al 100% y al 99%, respectivamente, cuando se obtuvieron imágenes tardías durante el TAC⁴⁵. El angio-TAC coronario con contraste tiene un gran potencial para su adopción generalizada en la detección de los trombos

FIGURA 2. Imágenes de un trombo del VI tras un infarto agudo de miocardio de cara anterior



(A) Imagen de resonancia magnética cardiovascular con realce tardío de gadolinio que muestra un trombo apical del ventrículo izquierdo (**flecha roja, defecto de repleción negro**) situado sobre un infarto de miocardio apical transmural con obstrucción microvascular; (B) angio-TAC coronario en el que se observa un pequeño trombo en el vértice (**flecha azul**); que (C) muestra una captación ávida (**flecha amarilla**) del radiotrazador ^{18}F -GP1 de la tomografía de emisión de positrones, dirigido a los receptores de glucoproteína IIb/IIIa plaquetarios.

del VI dada su muy alta resolución espacial (< 1 mm), su excelente presentación de la morfología cardíaca, su rapidez de uso y su bajo coste⁴⁶. Además, se ha propuesto el uso del TAC espectral con tecnología de separación de sustancias dual, incluida la tecnología de sangre frente a yodo, para identificar los trombos del VI, pero será necesaria una mayor investigación al respecto (**figura 2B**)⁴⁷.

TÉCNICAS DE IMAGEN MOLECULARES. Las nuevas técnicas de tomografía por emisión de positrones dirigidas a la formación activa de los trombos son prometedoras para mejorar nuestro conocimiento sobre la generación de los trombos del VI y sus complicaciones cerebrovasculares. Los primeros datos indican que el radiotrazador ^{18}F -GP1, que se une a los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa plaquetarios activados, muestra una señal elevada tanto en las regiones del trombo del VI tras el IM (**figura 2C**) como en las zonas de tromboembolismo cerebral y coronario^{48, 49}. Se están realizando estudios longitudinales para investigar la actividad de este trazador tanto en el corazón como en el cerebro de los pacientes después de un IM de cara anterior y el modo en el que esta se ve afectada por el tratamiento anticoagulante (NCT04829825).

MOMENTO DE REALIZACIÓN DE LAS EXPLORACIONES.

El momento de realización de las exploraciones de imagen en relación con el IM incidente parece tener relevancia diagnóstica. En una serie de 92 pacientes consecutivos con IM agudo de cara anterior a los que se administró un tratamiento antitrombótico consistente en ácido acetilsalicílico, heparina (5000 UI dos veces al día por vía subcutánea durante la inmovilización) y fármacos trom-

bolíticos, se identificó un trombo del VI mediante la ETT en 30 pacientes (el 27% en las primeras 24 horas, el 57% entre las 48 y las 72 horas, el 75% al cabo de 1 semana y el 96% a las 2 semanas del IM)¹². En otra serie de 198 pacientes consecutivos con IM agudo, el trombo se identificó antes del alta ($10,6 \pm 4,1$ días después del IM) en 38 (31%) de los 124 pacientes con IM de cara anterior y en ninguno de los 74 pacientes con IM de cara diafragmática⁴⁰. Un informe adicional del estudio HEART (*Healing and Early Afterload Reducing Therapy*) destinado a evaluar la prevalencia de los trombos del VI mediante ETT después de un IAM (tratado con reperusión en el 97% de los casos) puso de manifiesto una prevalencia del 0,6% en el día 1, del 3,7% el día 14 y del 2,5% el día 90⁵⁰. Los estudios contemporáneos han corroborado estos resultados. Un estudio puso de manifiesto que la tasa más alta de trombos del VI (de aproximadamente un 40%) se dio en los pacientes en los que la ETT se realizó entre 8 y 15 días después del IM⁵¹. Otro análisis reciente ha indicado que la tasa más elevada de trombos del VI (25%) se observó en los pacientes en los que la RMC se llevó a cabo entre 9 y 12 días después del IM incidente, mientras que fue de $< 5\%$ y del 10% entre los días 0 y 2 y entre los días 3 y 5, respectivamente⁵². Estos datos sugieren que la mayoría de los trombos del VI pueden diagnosticarse en las dos semanas siguientes al IAM, y que en los pacientes de alto riesgo que no presenten trombos del VI en las primeras imágenes (por ejemplo, en las 48 horas siguientes al IAM) debe realizarse una nueva exploración de imagen 2 semanas después del evento agudo. Estos resultados plantean también la posibilidad de que la subestimación de los trombos del VI tras el IAM en la época actual pueda

estar relacionada con el alta hospitalaria más temprana y la falta de uso de exploraciones de imagen de vigilancia en el ámbito ambulatorio; de hecho, en 1 registro de un solo centro de nivel terciario de todos los pacientes con trombos del VI, en el 35% de los pacientes con trombos del VI tratados con anticoagulación no se repitieron las exploraciones de imagen en el plazo de 1 año de seguimiento, lo cual pone en duda cuál es el número de pacientes sin trombos del VI pero con características de alto riesgo para su formación en los que se realizan exploraciones de imagen de vigilancia²⁸. Además, estos estudios no distinguieron entre los trombos más pequeños y endotelizados que no fueron detectados en la ETT estándar y los trombos protuberantes que tienen un mayor potencial embólico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS

PROFILAXIS. La guía de 2013 de la *American College of Cardiology Foundation* y la *American Heart Association* (AHA) sobre el IAMCEST asigna una recomendación «blanda» de clase 2b, con un nivel de evidencia C al tratamiento anticoagulante profiláctico y afirma que puede considerarse la posible conveniencia de utilizar un AVK en los pacientes con un IAMCEST y una acinesia o discinesia apical anterior⁵. La guía recomienda un objetivo de tratamiento de un índice normalizado internacional más bajo (INR: 2,0-2,5) en los pacientes con IAMCEST a los que se administra simultáneamente un TAPD⁵. La guía de 2014 de la AHA y la *American Stroke Association* sobre el ictus incluye una recomendación similar (clase 2b, nivel de la evidencia C) para el tratamiento con AVK (objetivo de INR: 2,5; rango: 2,0-3,0) durante 3 meses en los pacientes con un ictus isquémico o un accidente isquémico transitorio en el contexto de un IAMCEST agudo de cara anterior sin un trombo mural demostrable en el VI en los que se identifique una acinesia o discinesia apical de cara anterior en las exploraciones de imagen⁶. La guía del *American College of Chest Physicians* recomienda el tratamiento con AVK además del TAPD (grado 2C) durante 3-6 meses en los pacientes con un IM de cara anterior que tienen un riesgo elevado de formación de un trombo en el VI (es decir, FEVI < 40% y anomalía del movimiento de la pared anterior-apical)⁵³. Estas recomendaciones se basaron principalmente en los resultados de metanálisis^{54, 55}. La guía sobre el IAMCEST de 2017 de la Sociedad Europea de Cardiología no hace una recomendación para el empleo de un tratamiento profiláctico con AVK en los pacientes que han sufrido un IAMCEST⁵⁶.

Un metanálisis de 1993 de 4 estudios con un total de 307 pacientes con IM de cara anterior del período previo al uso de la reperusión mostró una reducción del riesgo relativo del 68% (OR: 0,32; IC del 95%: 0,20-0,52) de for-

mación de trombos murales con la anticoagulación⁵⁴. Del mismo modo, un metanálisis posterior realizado en 2006, con la inclusión de 25.307 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) observó una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de ictus tromboembólicos no mortales en los pacientes tratados con ácido acetilsalicílico más warfarina en comparación con los que recibieron tan solo ácido acetilsalicílico (OR: 0,81; IC del 95%: 0,67-0,97)⁵⁵. Esta diferencia se acentuó al limitar el análisis a los estudios en los que el objetivo de INR fue de 2 a 3 (OR: 0,43; IC del 95%: 0,27-0,70) pero esto se vio contrarrestado por un aumento del riesgo de hemorragias mayores. Sin embargo, ninguno de los ensayos examinados en este metanálisis incluyó a pacientes tratados con una ICP primaria y/o TAPD. El estudio aleatorizado FRAMI (*Fragmin in Acute Myocardial Infarction*) incluyó en la asignación aleatoria a 776 pacientes con IM agudo y observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de formación de trombos en el VI con el empleo de dalteparina en comparación con un placebo (14,2% frente a 21,9%; OR: 0,63; IC del 95%: 0,43-0,92) a expensas de las hemorragias mayores⁵⁷. En este estudio solamente se incluyeron pacientes con IAM que habían recibido tratamiento trombolítico y ácido acetilsalicílico, y es probable que los resultados no puedan generalizarse a la era moderna de la ICP.

No hay ningún ensayo controlado y aleatorizado que haya evaluado el papel del tratamiento adyuvante con ACO para la prevención de los trombos del VI en la era moderna de la ICP. Los estudios anteriores que examinaron el tratamiento complementario con ACO tras un SCA obtuvieron resultados contradictorios. En el ensayo RE-DEEM (*Randomized Dabigatran Etxilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel: Multi-centre, Prospective, Placebo Controlled, Cohort Dose Escalation*) se incluyó en la aleatorización a 1861 pacientes (un 99,2% tratados con TAPD) 7 días después del SCA, asignándoles 4 dosis de dabigatrán o un placebo⁵⁸. Hubo un aumento dependiente de la dosis en el riesgo de hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante durante el período de tratamiento de 6 meses. De igual modo, en los pacientes con SCA y como mínimo otros 2 factores de riesgo adicionales del ensayo APPRAISE-2 (*Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2*) (N = 7392), el apixabán (5 mg dos veces al día) añadido a un TAPD aumentó el riesgo de hemorragia mayor TIMI del 0,5% al 1,3% (p = 0,001) sin que se redujeran los eventos cardiovasculares adversos mayores⁵⁹. La diferencia en los ictus isquémicos no fue estadísticamente significativa (p = 0,14)⁵⁹. En el ensayo ATLAS ACS 2-TIMI 51 (*Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome 2-Thrombolysis In Myocar-*

TABLA 1. Características descriptivas de los estudios que han comparado los antagonistas de la vitamina K con los anticoagulantes orales directos en pacientes con un trombo ventricular izquierdo

Primer autor (número de la referencia)	Año	Tamaño de la muestra	Diseño del estudio	Inclusión	Exclusión	Asignación del tratamiento	Seguimiento	Resolución del TVI	Eventos embólicos	Hemorragia
Abdelnabi et al ⁷⁴	2021	79	ECA sin diseño ciego	Adultos con TVI recién diagnosticado mediante ETT	AclCr < 50 ml/min, FA, TVP/EP, otra indicación para la ACO	Warfarina: 40 (50,6) Rivaroxabán: 39 (49,4)	6 meses	Warfarina: 32 (80) Rivaroxabán: 34 (87,2)	Warfarina: 6 (15) Rivaroxabán: 0 (0)	Warfarina: 6 (15) Rivaroxabán: 2 (5,1)
Lattuca et al ²⁹	2020	159	Observacional retrospectivo	Todos los pacientes en los que se notificó un TVI	Trombo del VD y/o auricular	AVK: 77 (48,4) ACOD: 36 (22,6) HBPM: 37 (23,3) HNF: 7 (4,4) APT: 2 (1,2)	632 d (RIC: 187-1126 d)	121 (76,1)	35 (22,2)	BARC ≥ 2: 27 (17) BARC ≥ 3: 21 (13,2)
Daher et al ⁶²	2020	59	Observacional retrospectivo	Todos los pacientes con un TVI confirmado mediante ETT	n. d.	AVK: 42 (71,2) ACOD: 17 (28,8)	n. d.	AVK: 30 (71,4) ACOD: 12 (70,6)	AVK: 4 (9,5) ACOD: 2 (11,8)	n. d.
Guddeti et al ⁶³	2020	99	Observacional retrospectivo	Todos los pacientes con un TVI diagnosticado	n. d.	AVK: 80 (81) ACOD: 19 (19)	1 año	AVK: 65 (81) ACOD: 15 (80)	AVK: 2 (2) ACOD: 0 (0)	AVK: 4 (5) ACOD: 1 (5,3) (p = 0,96)
Iqbal et al ⁶⁴	2020	84	Observacional retrospectivo	Todos los pacientes con un TVI, tratados con ACOD o AVK	n. d.	AVK: 62 (73,8) ACOD: 22 (26,2)	3 ± 1,4 años	AVK: 42 (76) ACOD: 13 (65)	AVK: 4 (4) ACOD: 0 (0)	AVK: 6 (10) ACOD: 0 (0) p = 0,13
Jones et al ⁶⁵	2020	101	Observacional retrospectivo	TVI después de un IAM	Pacientes sin un IAM o un IM reciente	AVK: 60 (59,4) ACOD: 41 (40,6)	1 año	AVK: 39 (64,4) ACOD: 34 (82) p = 0,0018	AVK: 3 (5) ACOD: 1 (2,4) p = 0,388	BARC 2 AVK: 4 (6,7) ACOD: 0 (0) p = 0,03
Robinson et al ⁶⁶	2020	514	Observacional retrospectivo	Todos los pacientes con un TVI diagnosticado mediante ETT	n. d.	AVK: 300 (58,4) ACOD: 185 (36)	351 d (RIC 51-866 d)	AVK: 131 (43,7) ACOD: 56 (30,3)	AVK: 14 (4,7) ACOD: 17 (9,2)	AVK: 19 (6,3) ACOD: 8 (4,3)
Bass et al ⁶⁷	2021	949	Observacional retrospectivo	Criterios de la CIE-9/10 para el TVI	n. d.	AVK: 769 (81) ACOD: 180 (19)	90 d	n. d.	AVK: 254 (33) ACOD: 55 (30,6) p = 0,53	AVK: 80 (10,9) ACOD: 14 (7,8) p = 0,40
Ali et al ⁶⁸	2020	110	Observacional retrospectivo	Todos los pacientes con un trombo del VI confirmado	n. d.	AVK: 60 (63) ACOD: 32 (33) HBPM: 4 (3)	1 año	AVK: 37 (61,7) ACOD: 18 (56,3)	AVK: 16 (26,6) ACOD: 2 (6)	n. d.

Los valores se presentan en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario.

FA = fibrilación auricular; IAM = infarto agudo de miocardio; BARC = *Bleeding Academic Research Consortium*; AclCr = aclaramiento de creatinina; ACOD = anticoagulante oral directo; TVP = trombosis venosa profunda; CIE-9/10 = Clasificación Internacional de Enfermedades-9ª Revisión/10ª Revisión; RIC = rango intercuartílico; HBPM = heparina de bajo peso molecular; TVI = trombo ventricular izquierdo; EP = embolia pulmonar; ECA = ensayo controlado aleatorizado; VD = ventrículo derecho; ETT = ecocardiografía transtorácica; HNF = heparina no fraccionada; AVK = antagonista de vitamina K.

dial Infarction 51) (N = 15.526), la combinación de rivaroxabán en dosis bajas (2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día) con un TAPD después de un SCA redujo la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el IM y el ictus del 10,7% al 8,9% (HR: 0,84; IC del 95%: 0,74-0,96; p = 0,008) pero aumentó la hemorragia mayor TIMI del 0,6% al 2,1% en comparación con el placebo (p < 0,001), así como la hemorragia intracraneal (0,6% frente a 0,2%; p = 0,009)⁶⁰. La dosis de 2,5 mg dos veces al día de rivaroxabán se asoció a una menor tasa de muerte por cualquier causa en comparación con el placebo (2,9% frente a 4,5%; p = 0,002) y a un menor número de hemorragias mortales en comparación con la dosis de 5 mg dos veces al día (0,1% frente a 0,4%; p = 0,04); sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de ictus entre los tres grupos⁶⁰.

Las estrategias que mejoran la función del VI tras el IM podrían prevenir la formación de trombos murales, pero no se han estudiado con respecto a este resultado. En el estudio COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outco-*

mes Trial), el tratamiento con colchicina iniciado en los 30 días siguientes al IM (media de 13,5 días) redujo la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, la parada cardiaca reanimada, el IM, el ictus y la hospitalización urgente para revascularización, en comparación con el placebo (5,5% frente a 7,1%; HR: 0,77; IC del 95%: 0,61-0,96; p = 0,02) a lo largo de una mediana de seguimiento de 22,6 meses⁶¹. Aunque no se abordó la formación de trombos en el VI, una reducción del riesgo de embolia cardiogénica podría haber contribuido a producir el menor riesgo de ictus durante el tratamiento con colchicina (0,2% frente a 0,8%; HR: 0,26; IC del 95%: 0,10-0,70)⁶¹.

TRATAMIENTO. Los estudios observacionales que comparan la eficacia de los AVK frente a los ACOD para el tratamiento de los trombos del VI han presentado resultados contradictorios (**tabla 1**)^{29, 62-68}. Un pequeño estudio retrospectivo de 52 casos de trombos del VI confirmados y tratados con ACOD observó una resolución del trombo en

el 83% de los casos tras una media de 264 días⁶⁹. En un estudio de 514 pacientes con trombos del VI identificados mediante ETT en 3 centros médicos de nivel terciario, la anticoagulación con ACOD se asoció a un mayor riesgo de ictus o embolia sistémica en comparación con los AVK (HR: 2,64; IC del 95%: 1,28-5,43; $p = 0,01$)⁶⁶. En 1 registro de un solo centro, con 128 pacientes con trombos del VI (el 25,9% de los cuales presentaba un IM agudo), el 87% de los pacientes fueron tratados con un AVK, el 9,2% con heparina de bajo peso molecular, el 2,8% con apixabán y el 0,9% con rivaroxabán²⁸. En cambio, en otro estudio unicéntrico de 159 pacientes con trombos del VI, el 48,4% de los pacientes fueron tratados con AVK, el 27,7% con heparinas parenterales y el 22,6% con ACOD²⁹. En realidad, y a pesar de lo limitado de los datos, el uso clínico de los ACOD para el tratamiento de los trombos del VI es probablemente más común de lo esperado, dada su facilidad general de uso en comparación con los AVK (es decir, el hecho de no requerir análisis de sangre y controles del INR). Los ensayos aleatorizados de la ICP en pacientes con fibrilación auricular en los que se había verificado la ausencia de trombos en la orejuela auricular izquierda demostraron una mayor seguridad con el empleo de los ACOD (en comparación con los AVK) combinados con un único antiagregante plaquetario (sin ácido acetilsalicílico, en lugar de un TAPD)⁸, pero se desconoce si la ventaja de esta estrategia se extiende a los pacientes con trombos en el VI tras un IM, en especial porque los ensayos realizados en la fibrilación auricular no tenían el poder estadístico necesario para evaluar la eficacia antitrombótica⁷⁰⁻⁷³.

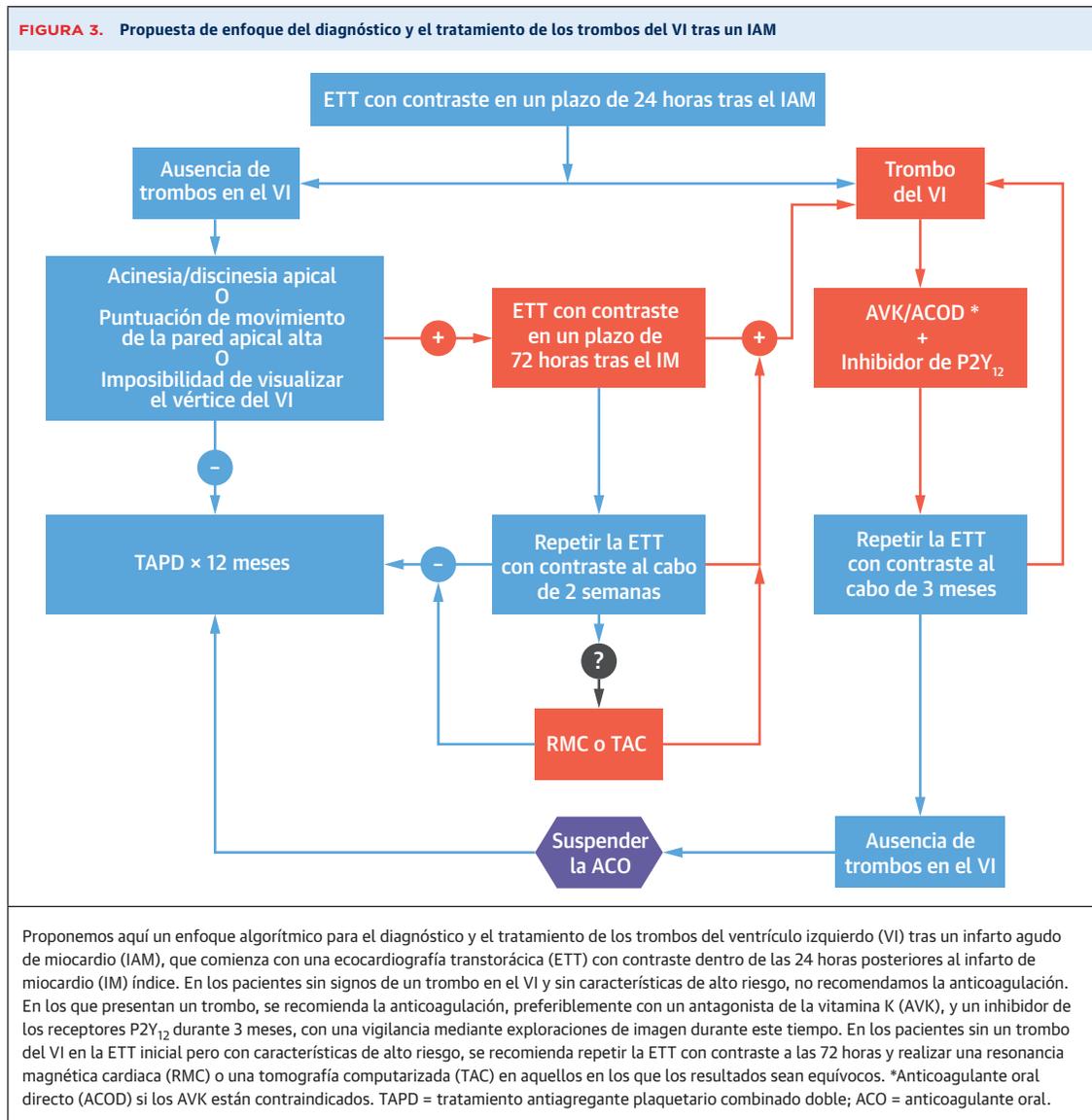
Hasta la fecha, tan solo un ensayo controlado y aleatorizado ha comparado la ACO con un ACOD (rivaroxabán en dosis de 20 mg diarios) frente a la warfarina⁷⁴. En el ensayo No-LVT (*Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi*), 79 pacientes de 5 centros de Egipto y Bulgaria con trombos del VI recién detectados mediante ETT fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con rivaroxabán ($n = 39$) o con warfarina ($n = 40$) sin utilizar un diseño ciego. En los pacientes del grupo de warfarina se utilizó un tratamiento puente con enoxaparina hasta alcanzar un INR de 2-3. Tan solo poco más del 50% de los pacientes estaban siendo tratados con un TAPD, y el tiempo de permanencia en el rango terapéutico en los pacientes del grupo de warfarina fue del 82%. Se produjo una resolución completa del trombo en el 72%, 77% y 87% de los pacientes en el grupo de rivaroxabán y en el 48%, 68% y 80% en los del grupo de warfarina a los 1, 3 y 6 meses ($p = 0,084$, 0,7 y 0,7, respectivamente). Al mes, la resolución del trombo del VI fue significativamente más frecuente en el grupo de rivaroxabán (OR: 2,813; $p = 0,03$). No hubo ningún ictus en el grupo de rivaroxabán en comparación con 4 en el grupo de warfarina ($p = 0,08$). Se produjeron hemorra-

gias mayores en 2 pacientes (5%) del grupo de rivaroxabán, en comparación con 6 (15%) del grupo de warfarina ($p = 0,11$); el 75% de las hemorragias se produjeron en pacientes que fueron tratados simultáneamente con un TAPD. Los resultados de este pequeño ensayo deben considerarse generadores de hipótesis dado el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no ciego⁷⁴.

La recomendación de la guía de 2013 de la *American College of Cardiology Foundation* y la AHA sobre el IAM-CEST considera razonable (clase 2a, nivel de la evidencia C) 3 meses de tratamiento con AVK en los pacientes con IAMCEST y un trombo mural del VI asintomático, con un objetivo de INR de 2,0-2,5 cuando se combina la ACO con el TAPD⁵. La guía de 2014 de la AHA y la *American Stroke Association* sobre el ictus recomienda 3 meses de tratamiento con un AVK (clase 1, nivel de la evidencia C) en los pacientes con un ictus isquémico o un AIT en el contexto de un IM agudo complicado por un trombo mural del VI, con un INR objetivo de 2,0-3,0⁶. La guía de 2017 de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el IAMCEST recomienda que se considere la posible conveniencia de una ACO basándose en una repetición de la ETT tras considerar el riesgo de hemorragia y la necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario concomitante⁵⁵. La guía del *American College of Chest Physicians* recomienda el empleo de un AVK añadido al TAPD (grado 2C) durante 3-6 meses en los pacientes con un IM de cara anterior y un trombo del VI bien definido⁵³. A pesar de estas recomendaciones, no está claro si el riesgo de trombos del VI persiste a largo plazo, especialmente en los pacientes con un aneurisma del VI. Además, la utilidad de la anticoagulación a largo plazo en comparación con la ausencia de tratamiento antitrombótico requiere más investigación.

ALGORITMO PARA ABORDAR EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LOS TROMBOS DEL VI DESPUÉS DE UN IAM

En la **figura 3** se propone un algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento de los trombos del VI tras un IAM. En todos los pacientes que presentan un IAM debe realizarse una ETT con contraste al menos 24 horas después de la presentación inicial. Si se identifica un trombo en el VI, se recomienda un tratamiento antitrombótico de doble vía consistente en un inhibidor de P2Y₁₂ y un AVK con un tratamiento puente de heparina hasta alcanzar un objetivo de INR de 2,0-3,0, para reducir el riesgo de hemorragia, repitiendo la exploración de imagen a los 3 meses. Es importante señalar que el tratamiento puente de heparina en este contexto requerirá probablemente una hospitalización prolongada hasta que el INR esté en el margen terapéutico. Como alternativa, basándose en la experiencia obtenida en los pacientes con fibrilación auricular a los que se practica una ICP, se puede considerar la posibi-



lidad de reducir el margen del objetivo de INR a entre 2,0 y 2,5 cuando se opta por una pauta de tratamiento triple (es decir, TAPD + AVK), aunque este objetivo de un margen estrecho puede ser difícil de alcanzar^{75, 76}. La duración de la triple terapia debe determinarse caso por caso en función del riesgo de cada paciente de sufrir eventos isquémicos y hemorrágicos y de la recuperación de la función del VI. Si el paciente no tolera el tratamiento con AVK, debe considerarse la posibilidad de utilizar en su lugar un ACOD y, del mismo modo, la caracterización del riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos de cada paciente concreto debe determinar la decisión de utilizar un tratamiento doble o triple, así como la duración del tratamiento. Se puede suspender la ACO y reanudar el tratamiento antiagregante plaquetario si la repetición de la exploración de diagnóstico por la imagen a los 3 meses

no muestra ningún trombo residual y la función del VI ha mejorado; sin embargo, se debe reanudar la ACO si el trombo persiste en una nueva exploración de imagen realizada de nuevo 3 meses después. Una vez que se ha suspendido la ACO, debe repetirse la ETT para descartar una reaparición posterior del trombo del VI 3 meses después de la suspensión de la ACO y, por lo demás, según esté clínicamente indicado.

En los pacientes con infartos de mayor tamaño, anomalías anteroapicales del movimiento de la pared y una fracción de eyección reducida tras un IAMCEST relacionado con la arteria coronaria izquierda, debe realizarse una ecocardiografía con contraste en un plazo de 72 horas tras la ICP. Si no hay trombos en el VI, se debe continuar con el TAPD y repetir la ETT con contraste 1 o 2 semanas después del IM para determinar si se ha for-

mado un trombo. En algunos centros, la RMC puede ser preferible a la ETT con contraste, pero la RMC debe reservarse generalmente para los casos en los que la ETT con contraste es equívoca o no diagnóstica o para un vértice del VI mal visualizado en que la detección de un trombo podría influir en el tratamiento. Si no se visualiza ningún trombo, se debe continuar con el TAPD ordinario durante 6-12 meses.

Otra estrategia, que puede asociarse a un mayor riesgo de hemorragia, es la administración fuera de las indicaciones aprobadas de un tratamiento con ACOD en dosis bajas, además del TAPD, para prevenir la formación de trombos en pacientes de alto riesgo. Tras un IAMCEST grande de cara anterior que afecte a un amplio territorio de miocardio anteroseptal y apical, el riesgo de formación de trombos es mayor en las primeras 2 semanas antes de que mejore la función del VI. El riesgo de hemorragia podría mitigarse interrumpiendo el tratamiento con ACOD si la función del VI ha mejorado sin que haya signos de un trombo en el VI en la ETT realizada un mes después del IM. La máxima utilidad de este enfoque teórico podría darse en situaciones en las que el acceso a las exploraciones de imagen ordinarias pueda ser limitado; sin embargo, continúan siendo necesarios nuevos estudios de ensayos aleatorizados para justificar esta aplicación clínica.

CONCLUSIONES

El diagnóstico y el tratamiento adecuados de los trombos del VI tras un IAM es un auténtico enigma clínico a pesar de los importantes avances realizados en los tratamientos médicos y en el empleo de dispositivos. El diagnóstico precoz del trombo del VI es fundamental para evitar el tromboembolismo, y la elección de la modalidad de diagnóstico por la imagen y el momento en el que realizarla en relación con el IM son importantes. Estos factores de

la modalidad de diagnóstico por la imagen afectan a la probabilidad de detección del trombo, así como a su importancia clínica. El papel que deben desempeñar los ACOD sigue estando mal definido, y los AVK continúan siendo la piedra angular del tratamiento anticoagulante mientras no haya evidencias de mayor calidad que demuestren como mínimo la no inferioridad en la prevención de los eventos tromboembólicos. A la espera de disponer de más datos, los médicos deberán personalizar el cribado para la detección, la vigilancia y el tratamiento de los pacientes en función de su riesgo relativo de sufrir eventos isquémicos y hemorrágicos. Es probable que las estrategias dirigidas a la tríada de Virchow, al mitigar la lesión miocárdica y prevenir el remodelado (estasis) y la inflamación del VI, sean la base de la prevención y el tratamiento de los trombos del VI en el futuro.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Dr. Giustino ha recibido honorarios de Bristol Myers Squibb. El Dr. Halperin ha realizado trabajos de consultoría para Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim y Ortho-McNeil-Janssen; y ha formado parte del comité directivo del ensayo CATALYST, patrocinado por Abbott. El Dr. Sharma ha recibido pagos por consultoría u honorarios de Abbott, Boston Scientific, Abiomed y Cardiovascular Systems, 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 Martin E. Goldman, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave L. Levy Place, Box 1030, New York, New York 10029-6574, Estados Unidos. Correo electrónico: martin.goldman@mountsinai.org. Twitter: @acamajmd, @g_giustinomd, @swbienmd, @drroxmehran, @georgedangas, @doctorkini.

BIBLIOGRAFÍA

- McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, Januzzi JL Jr, Bhatt DL, McEvoy JW. Left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: screening, prevention, and treatment. *JAMA Cardiol.* 2018;3:642-649.
- Massucci M, Scotti A, Lip GYH, Proietti R. Left ventricular thrombosis: new perspectives on an old problem. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7:158-167.
- Vallabhajosyula S, Kanwar S, Aung H, et al. Temporal trends and outcomes of left ventricular aneurysm after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2020;133:32-38.
- Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, et al. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol.* 2010;106:1197-1200.
- 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- e140.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160-2236.
- van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sørensen HT, Cannegieter SC. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. *Circulation.* 2019;139:775-786.
- Camaj A, Miller MS, Halperin JL, Giustino G. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiol Clin.* 2020;38:551-561.
- Asinger RW, Mikell FL, Elspeger J, Hodges M. Incidence of left-ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. Serial evaluation by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med.* 1981;305:297-302.
- Johannessen KA, Nordrehaug JE, von der Lippe G. Left ventricular thrombosis and cerebrovascular accident in acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1984;51:553-556.

11. Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular thrombus formation after first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988;62:31-35.
12. Küpper AJ, Verheugt FW, Peels CH, Galema TW, Roos JP. Left ventricular thrombus incidence and behavior studied by serial two-dimensional echocardiography in acute anterior myocardial infarction: left ventricular wall motion, systemic embolism and oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:1514-1520.
13. Bhatnagar SK, al-Yusuf AR. Effects of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator therapy on the incidence and associations of left ventricular thrombus in patients with a first acute Q wave anterior myocardial infarction. *Am Heart J.* 1991;122:1251-1256.
14. Ileri M, Tandoğan I, Koşar F, Yetkin E, Büyükaşık Y, Kütük E. Influence of thrombolytic therapy on the incidence of left ventricular thrombi after acute anterior myocardial infarction: role of successful reperfusion. *Clin Cardiol.* 1999;22:477-480.
15. Natarajan D, Hotchandani RK, Nigam PD. Reduced incidence of left ventricular thrombi with intravenous streptokinase in acute anterior myocardial infarction: prospective evaluation by cross-sectional echocardiography. *Int J Cardiol.* 1988;20:201-207.
16. Pizzetti G, Belotti G, Margonato A, et al. Thrombolytic therapy reduces the incidence of left ventricular thrombus after anterior myocardial infarction. Relationship to vessel patency and infarct size. *Eur Heart J.* 1996;17:421-428.
17. Robinson AA, Jain A, Gentry M, McNamara RL. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;221:554-559.
18. Bulluck H, Chan MHH, Paradies V, et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20:72.
19. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *Lancet.* 2021;397:1085-1094.
20. Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J.* 2004;25:1911-1919.
21. Delewi R, Nijveldt R, Hirsch A, et al. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction as assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 2012;81:3900-3904.
22. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, et al. Echocardiographic algorithm for post-myocardial infarction LV thrombus: a gatekeeper for thrombus evaluation by delayed enhancement CMR. *J Am Coll Cardiol Img.* 2016;9:505-515.
23. Lanzillo C, Di Roma M, Sciahbasi A, et al. Cardiac magnetic resonance detection of left ventricular thrombus in acute myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2013;15:11-16.
24. Haugland JM, Asinger RW, Mikell FL, Elspenger J, Hodges M. Embolic potential of left ventricular thrombi detected by two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1984;70:588-598.
25. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Dunning AJ, Roelandt J. Embolic potential of left ventricular thrombus after myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study of 119 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:1276-1280.
26. Stratton JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation.* 1987;75:1004-1011.
27. Maniwa N, Fujino M, Nakai M, et al. Anticoagulation combined with antiplatelet therapy in patients with left ventricular thrombus after first acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2018;39:201-208.
28. McCarthy CP, Murphy S, Venkateswaran RV, et al. Left ventricular thrombus: contemporary etiologies, treatment strategies, and outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2007-2009.
29. Lattuca B, Bouziri N, Kerneis M, et al. Antithrombotic therapy for patients with left ventricular mural thrombus. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1676-1685.
30. Nihoyannopoulos P, Smith GC, Maseri A, Foale RA. The natural history of left ventricular thrombus in myocardial infarction: a rationale in support of masterly inactivity. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:903-911.
31. Gianstefani S, Douiri A, Delithanasis I, et al. Incidence and predictors of early left ventricular thrombus after ST-elevation myocardial infarction in the contemporary era of primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;113:1111-1116.
32. Delemarre BJ, Visser CA, Bot H, Dunning AJ. Prediction of apical thrombus formation in acute myocardial infarction based on left ventricular spatial flow pattern. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:355-360.
33. Stein B, Fuster V. Antithrombotic therapy in acute myocardial infarction: prevention of venous, left ventricular and coronary artery thromboembolism. *Am J Cardiol.* 1989;64:33b-40b.
34. Fuster V, Halperin JL. Left ventricular thrombi and cerebral embolism. *N Engl J Med.* 1989;320:392-394.
35. Acar Z, Ziyrek M, Korkmaz L, Kiris A, Sahin S, Celik S. Mean platelet volume at admission is a determinant of left ventricular thrombus formation after primary percutaneous coronary intervention for first anterior wall myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 2014;69:603-609.
36. Ertem AG, Ozcelik F, Kasapara HA, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of left ventricular apical thrombus in patients with myocardial infarction. *Korean Circ J.* 2016;46:768-773.
37. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90:61-68.
38. Vecchio C, Chiarella F, Lupi G, Bellotti P, Domenicucci S. Left ventricular thrombus in anterior acute myocardial infarction after thrombolysis. A GISSI-2 connected study. *Circulation.* 1991;84:512-519.
39. Weinreich DJ, Burke JF, Pauletto FJ. Left ventricular mural thrombi complicating acute myocardial infarction. Long-term follow-up with serial echocardiography. *Ann Intern Med.* 1984;100:789-794.
40. Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, et al. Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:790-800.
41. Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, et al. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. *Am Heart J.* 2006;152:75-84.
42. Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ, et al. Detection of left ventricular thrombus by delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance prevalence and markers in patients with systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:148-157.
43. Velangi PS, Choo C, Chen KA, et al. Long-term embolic outcomes after detection of left ventricular thrombus by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging: a matched cohort study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12:e009723.
44. Martinez MW, Kirsch J, Williamson EE, et al. Utility of nongated multidetector computed tomography for detection of left atrial thrombus in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol Img.* 2009;2:69-76.
45. Romero J, Husain SA, Kelesidis I, Sanz J, Medina HM, Garcia MJ. Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:185-194.
46. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, DeMaria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2011;32:272-283.
47. Zeng H, Zhang MC, He YQ, Liu L, Tong YL, Yang P. Application of spectral computed tomography dual-substance separation technology for diagnosing left ventricular thrombus. *J Int Med Res.* 2016;44:54-66.
48. Chae SY, Kwon TW, Jin S, et al. A phase 1, first-in-human study of (18)F-GP1 positron emission tomography for imaging acute arterial thrombosis. *EJNMMI Res.* 2019;9:3.
49. Tzolos E, Bing R, Newby DE, Dweck MR. Categorising myocardial infarction with advanced cardiovascular imaging. *Lancet.* 2021;398:e9.
50. Greaves SC, Zhi G, Lee RT, et al. Incidence and natural history of left ventricular thrombus following anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;80:442-448.
51. Meurin P, Brandao Carreira V, Dumaine R, et al. Incidence, diagnostic methods, and evolution of left ventricular thrombus in patients with anterior myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *Am Heart J.* 2015;170:256-262.
52. Gellen B, Biere L, Logeart D, et al. Timing of cardiac magnetic resonance imaging impacts on the detection rate of left ventricular thrombus after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Img.* 2017;10:1404-1405.
53. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular dis-

- ease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e6375-e6685.
54. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1004-1009.
55. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27:519-526.
56. 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*. 2018;39:119-177.
57. Kontny F, Dale J, Abildgaard U, Pedersen TR. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Framin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:962-969.
58. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2781-2789.
59. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708.
60. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
61. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497-2505.
62. Daher J, Da Costa A, Hilaire C, et al. Management of left ventricular thrombi with direct oral anticoagulants: retrospective comparative study with vitamin K antagonists. *Clin Drug Investig*. 2020;40:343-353.
63. Guddeti RR, Anwar M, Walters RW, et al. Treatment of left ventricular thrombus with direct oral anticoagulants: a retrospective observational study. *Am J Med*. 2020;133:1488-1491.
64. Iqbal H, Straw S, Craven TP, Stirling K, Wheatcroft SB, Witte KK. Direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonist for the management of left ventricular thrombus. *ESC Heart Fail*. 2020;7:2032-2041.
65. Jones DA, Wright P, Alizadeh MA, et al. The use of novel oral anti-coagulant's (NOAC) compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction (AMI). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7:398-404.
66. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, et al. Off-label use of direct oral anticoagulants compared with warfarin for left ventricular thrombi. *JAMA Cardiol*. 2020;5:685-692.
67. Bass ME, Kiser TH, Page RL 2nd, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin for the treatment of left ventricular thrombus. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52:517-522.
68. Ali Z, Isom N, Dalia T, et al. Direct oral anticoagulant use in left ventricular thrombus. *Thromb J*. 2020;18:29.
69. Flederermann AM, Hayes CH, Magalski A, Main ML. Efficacy of direct acting oral anticoagulants in treatment of left ventricular thrombus. *Am J Cardiol*. 2019;124:367-372.
70. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509-1524.
71. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-1524.
72. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335-1343.
73. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-2434.
74. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, et al. Comparative study of oral anticoagulation in left ventricular thrombi (No-LVT trial). *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1590-1592.
75. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1082-1115.
76. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35:3155-3179.

PALABRAS CLAVE infarto agudo de miocardio, anticoagulación, trombo ventricular izquierdo

COMENTARIO EDITORIAL

Trombo ventricular izquierdo después del infarto agudo de miocardio: estado del arte



Gabriela Borrayo Sánchez

Gabriela Borrayo Sánchez, MD PhD^a

La presencia de trombo en el ventrículo izquierdo (TVI) después de un infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) es uno de los retos más importantes en la estratificación precoz. La complicación más temida es el embolismo cerebral o a otros niveles. Se asocia con un mayor riesgo de eventos embólicos y mortalidad a largo plazo (RR 3,97; IC 95%: 2,68–5,89; $p < 0,0001$; RR 2,34, IC 95%: 1,38–3,96, $p = 0,002$, respectivamente)¹. Por lo que el tratamiento profiláctico y la anticoagulación para la remisión del trombo es de gran importancia. Sin embargo, existe poca evidencia científica a partir de ensayos clínicos controlados, por lo que el tratamiento intensivo anticoagulante amerita revisiones periódicas e investigaciones futuras.

Afortunadamente en la era de la reperfusión con el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) ha disminuido la frecuencia de TVI reportándose incidencias hasta del 1,6%² comparado con el 60% en la era pre trombolítica y hasta del 40% en infarto extensos. El desarrollo y uso de novedosos estudios de imagen permiten identificar con mejor definición las características, el tamaño y si son agudos o crónicos. Aunque es incierta la vía de detección, la periodicidad de estudios de imagen durante el seguimiento y definir los candidatos a profilaxis y cuál es el régimen de tratamiento³.

Camaj y cols⁴ asocian la presencia del TVI a la triada de Virchow en su génesis, ya que se asocia al daño tisular (infarto miocárdico, tejido subendotelial, exposición de colágeno), a estasis sanguínea (patrón de flujo anormal, disfunción del ventrículo izquierdo, aneurismas anteriores o apicales) y al estado de hipercoagulabilidad que acompaña al IAMCEST (estado proinflamatorio, aumento de fibrinógeno y neutrófilos, agregación plaquetaria, activación de la cascada de la coagulación). Otros autores coinciden en esta nueva perspectiva en la fisiopatología de la formación del TVI⁵ (figura 1).

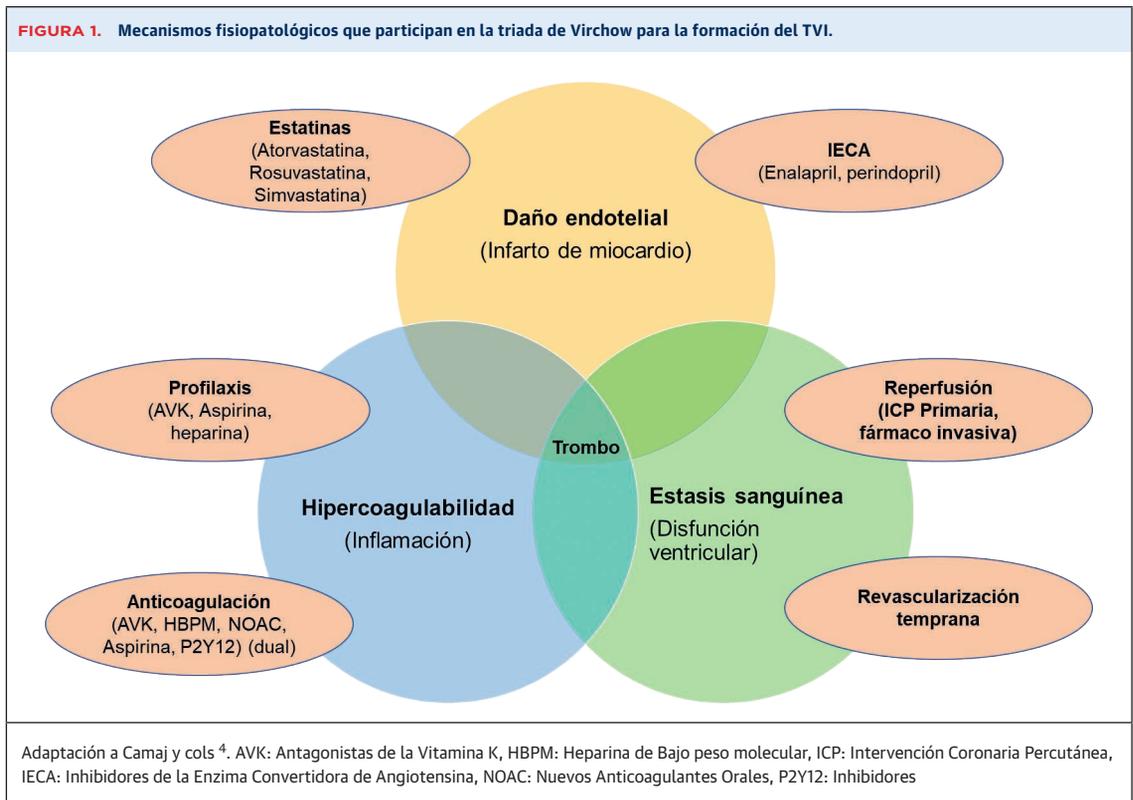
¿CUÁL ES EL MEJOR ESTUDIO DE IMAGEN Y CUÁNDO REALIZARLO?

De acuerdo con la revisión de Camaj y cols⁴, se identifican las modalidades de diagnóstico como ecocardiografía transtorácica (ETT) con o sin agentes potenciadores (contraste) y resonancia magnética cardíaca (RMC), tomografía computarizada (TC) y tomografía con emisión de positrones (¹⁸F-GP1). Sin duda el que tiene mayor uso por su accesibilidad es el ETT, que permite evaluar la función del ventrículo izquierdo, identifica anomalías estructurales y las zonas con discinesia o aneurismas desde las primeras 24 horas; aunque su sensibilidad es baja (21-35%) con el uso de contraste se mejora al 64% y se alcanza hasta un 99% de especificidad⁶. La RMC tiene alta sensibilidad (88%) y especificidad (99%)⁷, permite evaluar los factores estructurales, la cicatriz y el tamaño del infarto, identifica las características del trombo y el riesgo de embolismo.

El uso de la TC no está validada, sin embargo tiene un alto rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 92%, un valor predictivo negativo del 100%, aunque un valor predictivo positivo del 23%, puede identificar trombos < 1 mm, resolución del TVI, morfología y puede ser de gran utilidad para identificar trombo en aurícula y orejuela izquierda, especialmente en pacientes con fibrilación auricular⁸. Por su parte la tomografía con emisión de positrones (¹⁸F-GP1), tiene mayor uso en investigación especialmente con la identificación del trazador simultáneamente en corazón y cerebro y la respuesta al tratamiento.

El momento para realizar los estudios más accesibles como son el ETT o la RMC se proponen en el algoritmo por Camaj y cols⁴, en las primeras 24 horas del IAMCEST con ETT contrastado, sino se identifica el TVI en presencia de aneurisma repetir a las 72 horas, repetir en dos

^aTitular de la Coordinación de Innovación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Líder del programa Código Infarto en el IMSS. Presidente de la Asociación Nacional de cardiólogos de México.



semanas, ya que la mayoría de los TVI se desarrollan dentro de las primeras 2 semanas después del IAMCEST o realizar la RMC o TC. En caso de identificar la presencia de TVI, se puede guiar el tratamiento cada 3 meses hasta desaparecer el TVI o al menos cada año, aunque el papel de los estudios puede ser limitado.

¿EN QUÉ PACIENTES SE INICIA LA PROFILAXIS?

De acuerdo con lo referido por Camaj y cols⁴, desde el 2013⁹ el uso de AVK ha sido recomendado en infartos anteriores, disquinesia o acinesia, con una indicación IIb, nivel de evidencia C, que también coincidió con las recomendaciones de la American Heart Association/American Stroke Association en pacientes con evento vascular cerebral o isquemia cerebral transitoria en presencia de infarto anterior y alteraciones en la movilidad apical (aquinesia o disquinesia), aún en ausencia de TVI. Por su parte la American College of Chest Physicians recomendó adicionar AVK a la terapia antiplaquetaria dual, en presencia de infarto anterior, fracción de eyección <40% y alteraciones en la movilidad apical. Sin embargo en 2017 la ESC (European Heart Association) no recomendó la profilaxis pero recomienda la realización rutinaria de ecocardiograma en todos los pacientes durante la estancia hospitalaria (IB), para evaluar la fun-

ción ventricular y descartar la presencia de trombo; en caso de documentar TVI, la anticoagulación debe administrarse durante un máximo de 6 meses, guiado por estudios de imagen repetidos¹⁰.

Camaj y cols ⁴ hacen referencia a un metaanálisis en el que se incluyeron 25307 casos con síndrome coronario agudo; el uso de warfarina (INR 2 a 3) más aspirina se asoció con una reducción significativa de eventos adversos mayores [OR 0,73 (0,63–0,84), p<0,0001], aunque con un mayor riesgo de sangrado mayor [OR 2,32 (1,63–3,29), p<0,00001]. En ambos análisis, el sangrado intracraneal no aumentó significativamente con la combinación en comparación con la aspirina sola¹¹. Por lo anterior, de acuerdo con el algoritmo de Camaj y cols⁴ la profilaxis con AVK debe ser guiada por estudios de imagen seriados inicialmente con ETT contrastado en las primeras 24 horas del IAMCEST y, en caso de confirmar la presencia de TVI, iniciar el tratamiento con AVK o NOAC (cuando estén contraindicados los AVK) más inhibidores P2Y12.

¿CUÁL ES EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO?

En presencia de TVI de acuerdo con Camaj y cols⁴, los AVK siguen siendo el pilar de la terapia debido a que la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales directos aún no está bien establecida, salvo que existan contrain-

dicaciones para AVK. En la era del ICP el uso stent liberadores de fármaco requiere el uso de terapia con P2Y12.

Recientemente en un metaanálisis¹² con 2612 pacientes de 23 estudios para comparar el uso de AVK contra NOAC, no se encontraron diferencias significativas entre los AVK y los NOAC en la frecuencia de resolución del trombo (AVK: 0,75 IC 95% 0,67 a 0,81; NOAC: 0,75 IC 95% 0,67 a 0,82); accidente cerebrovascular (AVK: 0,06 IC 95% 0,04 a 0,10; NOAC: 0,02 IC 95% 0,01 a 0,01), cualquier tromboembolismo (AVK: 0,08 IC 95% 0,05 a 0,13, NOAC: 0,03 IC 95% 0,01 a 0,10), sangrado mayor (AVK: 0,06 IC 95% 0,04 a 0,09, NOAC: 0,03 IC 95% 0,01 a 0,06), cualquier sangrado (AVK: 0,08 IC 95% 0,05 a 0,12, NOAC: 0,08 IC 95% 0,06 a 0,10), y muerte por cualquier causa (AVK: 0,07 IC 95% 0,04 a 0,13, NOAC: 0,09 IC 95% 0,05 a 0,16). Sin embargo reveló que el aumento de la duración del seguimiento se asoció con tasas más bajas de accidente cerebrovascular (estimación: -0,040, $p = 0,0495$) con AVK, pero no con NOAC, de acuerdo al análisis de Camaj y cols⁴.

CONCLUSIONES

La presencia de TVI se ha reducido sustancialmente con la mejora en la reperfusión exitosa tras ICP, al preservar la función y geometría ventricular. Camaj y cols⁴ enfatizan el uso de nuevas tecnologías de imagen durante las primeras horas y en el seguimiento de dos semanas. En caso de documentar la presencia de TVI el uso de AVK en combinación con el uso de P2Y12 sigue siendo el tratamiento y recomienda llevar un seguimiento guiado con ETT contrastado, que debe ser a los 3 meses de iniciar el tratamiento con AVK, hasta la desaparición o bien la estabilización a una fase crónica del trombo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dra. Gabriela Borrayo Sánchez. Hamburgo 18, Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. Código Postal 06600. México. Teléfono directo 55 5566 2721, 55 5726 1700 extensión 15950 y 15951. Correos: gborrayos@yahoo.com.mx o gabriela.borrayo@imss.gob.mx.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen P, Tang L, Yi J, Pei J, Hu X. The prognostic effect of left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction in the contemporary era of primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2020 Mar;73:43-50. doi: 10.1016/j.ejim.2019.10.029. Epub 2019 Nov 8.
2. Mao T, Bajwa A, Muskula P, Coggins T, Kennedy K, Magalski A, et al. Incidence of left ventricular thrombus in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2018; 121(1):27-31. Epub 2017/11/13. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.09.010> PMID: 29128044.
3. McCarthy C, Vaduganathan M, McCarthy K, Januzzi J, Bhatt D, McEvoy J. Left Ventricular Thrombus After Acute Myocardial Infarction: Screening, Prevention, and Treatment. *JAMA Cardiol.* 2018 Jul 1;3(7):642-649. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1086.
4. Camaj A, Fuster V, Giustino G, Bienstock S, Sternheim D, Mehran R, et al. Left Ventricular Thrombus Following Acute Myocardial Infarction JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1010-1022. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.011>.
5. Massussi M, Scotti A, Lip G, Proietti R. Left ventricular thrombosis: new perspectives on an old problem. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 Mar 15;7(2):158-167. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa066.
6. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, et al. Echocardiographic algorithm for post-myocardial infarction LV thrombus: a gatekeeper for thrombus evaluation by delayed enhancement CMR. *J Am Coll Cardiol Img.* 2016;9:505-515.
7. Roifman I, Connelly K, Wright G, Wijeyesundera H. Echocardiography vs. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Left Ventricular Thrombus: A Systematic Review. *Can J Cardiol.* 2015 Jun;31(6):785-91. doi: 10.1016/j.cjca.2015.01.011. Epub 2015 Jan 24.
8. Romero J, Husain SA, Kelesidis I, Sanz J, Medina HM, Garcia MJ. Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6: 185-194.
9. 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- e140.
10. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli DC, Bueno H, et al. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(12):1082.e1-e61. doi: 10.1016/j.recesp.2017.10.048.
11. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J.* 2006;27:519-526.
12. Kitano T, Nabeshima Y, Kataoka M and Takeuchi M. Therapeutic efficacy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Jul 26;16(7):e0255280. doi: 10.1371/journal.pone.0255280. eCollection 2021.