

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Incidencia y pronóstico del bloqueo interauricular en el
infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Vanesa Bruña Fernández

DIRECTORES

Manuel Martínez Sellés D'Oliveira Soares
Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

INCIDENCIA Y PRONÓSTICO DEL BLOQUEO INTERAURICULAR EN EL INFARTO
AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Vanesa Bruña Fernández

DIRECTOR

Manuel Martínez Sellés D'Oliveira Soares
Francisco Jesús Fernández-Avilés

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mi abuela, que aun estando a muchos kilómetros de distancia, se hacen sentir muy cerca. Por su apoyo desde el primer día de carrera, que sin duda continuarán brindándome por siempre.

A mi hermana Sonia, que desde que tengo uso de razón ha sido mi referencia, mi guía, el salvavidas al que agarrarme en la tempestad. Gracias por la preocupación constante y necesaria. Sin su compañía y apoyo nada de lo que he logrado sería posible.

A Leo, el pilar que me sustenta en los últimos años y al que más admiro. Gracias por la confianza, el ánimo, el estímulo continuo y el amor que me dedica. Gracias también por la paciencia, muy necesaria en alguno de los momentos de desarrollo de esta tesis.

A Hugo y María Jesús, mis inmejorables compañeros y amigos. A pesar de que nuestros caminos se hayan ido separando, siempre serán la mejor compañía imaginable, en el plano personal y profesional. Sólo puedo estar agradecida a la vida por habernos juntado en un momento tan importante como es la residencia.

A Manuel, que a pesar de ser la persona más ocupada y trabajadora que conozco, siempre tiene un minuto en su día para pensar en sus compañeros e incitarles a trabajar en nuevos proyectos, consiguiendo resolver eficientemente todo lo que se propone.

A todos los integrantes del Servicio de Cardiología del Hospital Gregorio Marañón, por la generosidad y la genialidad que comparten entre todos, fruto de lo cual ha ido naciendo y creciendo toda la experiencia y los conocimientos que atesoro.

ÍNDICE

1. Resumen

1.A. Abstract

1.B. Resumen

2. Justificación

3. Antecedentes:

3.1. Generalidades del bloqueo interauricular.

3.2. Relación entre el bloqueo interauricular y el fallo auricular.

3.3. Relación entre el bloqueo interauricular y la fibrilación auricular.

3.4. Relación entre el bloqueo interauricular y el ictus.

3.5. Relación entre la onda P y la cardiopatía isquémica.

4. Hipótesis

5. Objetivos

6. Métodos

7. Resultados

8. Discusión

9. Conclusiones

10. Bibliografía

1. RESUMEN

1.A. ABSTRACT

Aim. Recent studies have shown the influence of interatrial block (IAB) in different scenarios, including the development of atrial tachyarrhythmias and atrial fibrillation, stroke, and dementia. The influence of IAB in the prognosis after an acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is unknown. Our aim was to study the existence and characteristics of IAB in patients who develop an acute STEMI, and to assess the prognostic impact of IAB after an acute STEMI regarding long-term mortality, and development of atrial fibrillation and stroke.

Methods: Retrospective register of consecutive patients which included all patients admitted to the Acute Cardiac Intensive Care Unit of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid, Spain) with STEMI between January 2010 and April 2015. The register was based in the DIAMANTE (Descripción del Infarto Agudo de Miocardio: Actuaciones, Novedades, Terapias y Evolución - Description of Acute Myocardial Infarction: Management, New Therapies and Evolution) database.

Inclusion criteria: I) 18 years of age or older, II) STEMI diagnosis performed by a cardiologist, according to the presence of chest pain and current ST-segment elevation criteria, III) treatment with reperfusion therapy (mainly primary PCI but also pharmacological fibrinolysis, with fibrin-specific agent tenecteplase).

Exclusion criteria: I) > 24h from symptom onset, II) Out-of hospital cardiac arrest, III) Requirement of endotracheal intubation prior to hospital arrival, IV) Nonobstructive coronary artery disease and no evidence of cardiac emboli as the cause of

the STEMI (e.g. Tako-Tsubo Syndrome or coronary vasospasm), V) No sinus rhythm or noninterpretable electrocardiogram (ECG) at discharge, VI) patients who died during hospital admission.

We registered variables during admission and related to the events until the end of the follow-up (49.6 ± 24.9 months).

P-wave duration was analyzed using digital calipers, and patients were divided into three groups: normal P wave duration (<120 ms), partial IAB (P wave ≥ 120 ms positive in inferior leads), and advanced IAB (P wave ≥ 120 ms plus biphasic [positive/negative] morphology in inferior leads).

Results: We achieve a final sample of 972 patients, with a mean age of 62.6 ± 13.5 years. A total of 708 patients had normal P wave (72.8%), 207 partial IAB (21.3%), and 57 advanced IAB (5.9%). Patients with advanced IAB were older (mean age 73 years) than the rest (62 years in the other two groups, $p < 0.001$). They also had a higher rate of hypertension (70% vs. 55% in partial IAB and 49% in normal P wave, $p = 0.006$) and higher all-cause mortality (26.3% vs. 12.6% in partial IAB and 10.3% in normal P wave, $p = 0.001$). However, multivariable analysis did not show an independent association between IAB and prognosis. Also, we found no association between IAB and long-term development of atrial fibrillation or stroke

Conclusion: About a quarter of patients discharged in sinus rhythm after an acute STEMI have IAB. Patients with advanced IAB have a poor prognosis, although this could be explained mainly by the association of advanced IAB with age and other variables.

1.B. RESUMEN

Objetivo. Varios estudios recientes han demostrado la influencia del bloqueo interauricular (BIA) en diferentes escenarios, como en el desarrollo de futuras taquiarritmias supraventriculares o de fibrilación auricular, o en la aparición de ictus y demencia. Sin embargo, de momento es desconocida la posible influencia del BIA en el pronóstico después de sufrir un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). Nuestro objetivo es estudiar la presencia y características del BIA en pacientes que desarrollan un IAMCEST, y conocer el impacto pronóstico del BIA después de un IAMCEST de acuerdo con la mortalidad a largo plazo y el desarrollo de fibrilación auricular e ictus.

Métodos. Para desarrollar nuestra investigación, se llevó a cabo un registro retrospectivo de pacientes consecutivos que incluía a todos los pacientes ingresados con motivo de un IAMCEST en la Unidad de Cuidados Cardiológicos Agudos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid, España), entre Enero de 2010 y Abril de 2015. El registro se basó en la base de datos DIAMANTE (Descripción del Infarto Agudo de Miocardio: Actuaciones, Novedades, Terapias y Evolución).

Formaron parte del registro todos los pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión: I) edad de 18 años o más, II) diagnóstico de IAMCEST realizado por un cardiólogo, de acuerdo con la presencia de dolor torácico y criterios actuales de elevación de segmento ST en el electrocardiograma, III) tratamiento con terapia de reperfusión (mayoritariamente angioplastia percutánea, pero también fibrinólisis farmacológica, con el agente fibrinolítico específico tecneteplase).

Quedaron excluidos del registro los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

I) tiempo desde el inicio de los síntomas a la valoración médica de más de 24 horas, II) pacientes que sufrieron una parada cardíaca extrahospitalaria, III) pacientes que requirieron intubación orotraqueal previamente a su llegada al hospital, IV) pacientes sin enfermedad coronaria obstructiva y sin evidencia de embolismo cardíaco como la causa del IAMCEST (por ejemplo pacientes con Síndrome de Tako Tsubo o vasoespasm coronario), V) ritmo distinto al ritmo sinusal o ritmo no interpretable en el electrocardiograma al alta, VI) pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario.

Registramos las variables durante el ingreso y relacionadas con eventos hasta el final del seguimiento (49.6 ± 24.9 meses).

La duración de la onda P en el ECG fue analizada usando medidores digitales, y los pacientes fueron divididos en 3 grupos: onda P de normal duración (<120 milisegundos), BIA parcial (duración de la onda P ≥ 120 milisegundos y de polaridad positiva en derivaciones inferiores), y BIA avanzado (duración de la onda P ≥ 120 milisegundos además de morfología bifásica [positiva/negativa] en derivaciones inferiores).

Resultados. La muestra final fue de 972 pacientes, con una edad media de 62.6 ± 13.5 años. Un total de 708 pacientes tenían una onda P de duración normal (72.8%), 207 tenían un BIA parcial (21.3%), y 57 pacientes tenían un BIA avanzado (5.9%). Los pacientes con BIA avanzado eran de edad más avanzada (edad media 73 años) que el resto (62 años en los otros dos grupos, $p < 0.001$). Además, tenían un mayor porcentaje de hipertensión arterial (70% frente a 55% en el BIA parcial y 49% en pacientes con onda P normal, $p = 0.006$) y mayor mortalidad por cualquier causa (26.3% frente a 12.6% en BIA parcial y 10.3% en pacientes con onda P de normal duración, $p = 0.001$). Sin embargo, el

análisis multivariante no mostró una asociación independiente entre el BIA y el pronóstico. Además, no encontramos asociación entre el BIA y el desarrollo a largo plazo de fibrilación auricular o ictus.

Conclusiones. Cerca de un cuarto de los pacientes dados de alta en ritmo sinusal después de un IAMCEST tienen algún grado de BIA. Los pacientes con BIA avanzado tienen un peor pronóstico, aunque esto podría ser explicado por la asociación del BIA avanzado con la edad y otras variables.

2. JUSTIFICACIÓN

El electrocardiograma (ECG) es una de las herramientas más útiles y accesibles de las que disponemos en la medicina en general y en la cardiología en particular. Desde sus inicios, cuando Einthoven desarrolló su primer prototipo de galvanómetro en 1901, la comunidad científica supo reconocer inmediatamente que era un instrumento muy valioso, siendo de hecho reconocido su inventor con el prestigioso premio Nobel de Medicina en 1924. No sólo es importante su utilidad en el diagnóstico, sino incluso nos ayuda a avanzar el pronóstico que puede llegar a presentar un paciente con una patología determinada.

Históricamente se ha minimizado el papel de las aurículas en el correcto funcionamiento cardiaco, y paralelamente se ha prestado poca atención al estudio de la onda P en el electrocardiograma, representante de la actividad auricular. No obstante, en los últimos años ha cobrado relevancia en el ámbito de la cardiología el estudio de la aurícula como estructura, fundamentalmente basado en la importancia de la fibrilación auricular. Así, se han desarrollado sofisticadas técnicas de imagen para su estudio, prestando también más atención a la morfología de la onda P en el ECG. Se está empezando a considerar “el fallo auricular” como una entidad clínica con marcadas implicaciones en el funcionamiento cardiaco, y no sólo como una consecuencia de otras condiciones cardíacas. El fallo de la aurícula puede ser una disfunción anatómica, mecánica o eléctrica. Dentro de este último mecanismo se encuadra una de las patologías con más auge en los últimos años, el bloqueo interauricular (BIA), que se ha descrito como predictor del desarrollo de fibrilación auricular (FA) y deterioro cognitivo.

El BIA es fácilmente identificable, haciendo falta para ello únicamente un ECG. La prevalencia del BIA se sabe que es mayor en pacientes más añosos y en pacientes con

cardiopatía estructural. No obstante, no se había estudiado en concreto su relación con el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), y por ello nos parecía interesante profundizar en este aspecto, esperando quizá una mayor prevalencia que en la población general. A la vez, también nos ha parecido interesante estudiar cómo puede afectar el BIA en el pronóstico del IAMCEST.

3. ANTECEDENTES

3.1. Generalidades del bloqueo interauricular

La descripción de los bloqueos de conducción a nivel de las aurículas se remonta a la década de los 1970 por Bayés de Luna (1) (2), y más tarde por el grupo de Spodick (3). Por aquel entonces, se describió el BIA parcial y avanzado, y otros tipos de bloqueos auriculares incluyendo la aberrancia auricular y la disociación auricular. Más adelante, se reconoció la relación del BIA con la aparición de arritmias supraventriculares, y a ello se le denominó “Síndrome de Bayés” (4) en honor al investigador español y a sus numerosas contribuciones a la hora de entender el BIA.

Durante el ritmo sinusal, la conducción interatrial ocurre a través de distintas conexiones compuestas de fibras miocárdicas que discurren entre las dos aurículas. En dos tercios de los casos, el estímulo llega a la aurícula izquierda a través del haz de Bachmann, y en el resto de casos a través de la fosa oval y raramente a través del seno coronario (5). En la mayoría de los casos, la morfología de la onda P en el electrocardiograma de superficie nos sirve para identificar correctamente la ruta de propagación del impulso en las aurículas.

El deterioro de conducción de la electricidad desde la aurícula derecha a la aurícula izquierda - es decir el BIA - es el tipo más frecuente y estudiado de todos los trastornos de conducción auriculares.

Aunque el retraso en la conducción puede estar localizado en cualquier parte de la aurícula, en el caso del BIA avanzado sobre todo se ve afectada la zona superior interatrial,

alrededor del haz de Bachmann (Figura 1). Esto también ocurre en el BIA parcial, aunque en este caso la parte superior de la aurícula izquierda suele estar más preservada, y el estímulo sigue siendo conducido a través del Haz de Bachmann, pero con retraso.

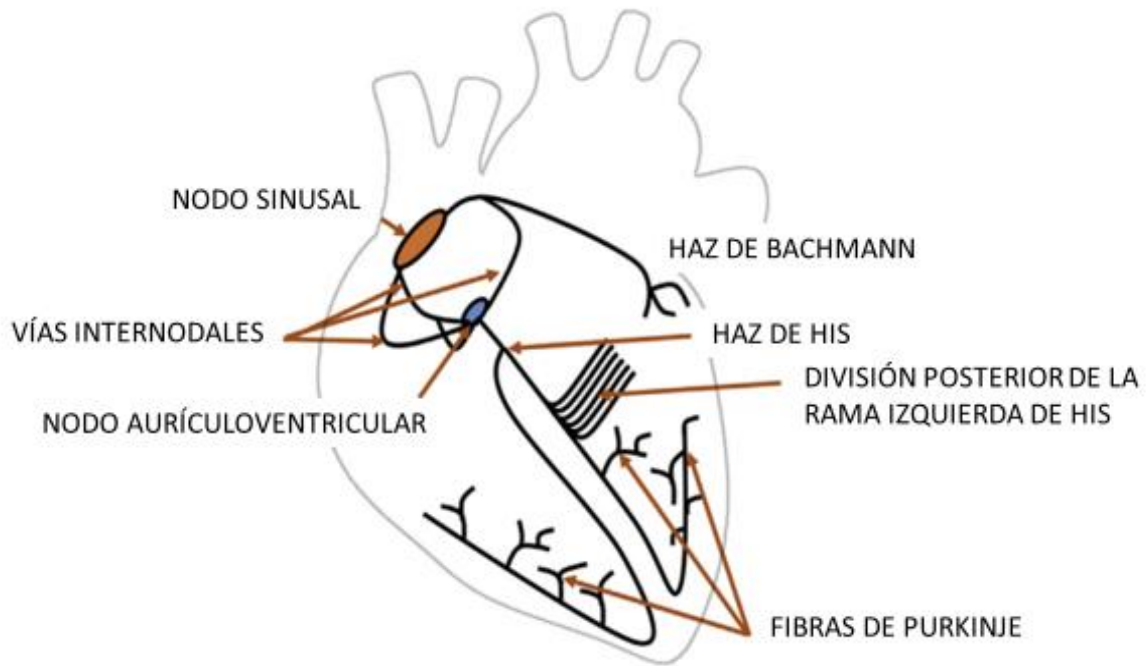


Figura 1: Sistema eléctrico del corazón. El sistema de conducción cardiaco comienza en el nodo sinusal, que es el marcapasos responsable de iniciar los potenciales de acción que serán conducidos a través de la aurícula derecha por las vías internodales hacia el nodo aurículo-ventricular (vía internodal anterior, media – Wenckebach- y posterior -Thorel-). La conducción interatrial desde la aurícula derecha a la izquierda ocurre generalmente a través del haz de Bachmann, que a su vez se origina desde la vía internodal anterior. Adaptado de la referencia (6).

Aunque el BIA suele darse en presencia de crecimiento de la aurícula izquierda, también puede darse en aurículas de tamaño normal (7), siendo importante considerarlos como entidades distintas. El crecimiento de la aurícula izquierda da lugar a un tiempo de conducción interatrial prolongado, pero esto se produce por incremento en la distancia a recorrer más que por un bloqueo de conducción propiamente dicho (8).

El diagnóstico clínico del BIA se realiza mediante la interpretación del ECG de superficie. Los criterios diagnósticos se definieron en el consenso de 2012 (9). En primer lugar, para definir un patrón electrocardiográfico como causado por un bloqueo o deterioro de conducción, seguimos 3 criterios:

- 1) El patrón electrocardiográfico puede aparecer transitoriamente y puede cambiar abrupta y progresivamente a formas más avanzadas.
- 2) El patrón electrocardiográfico puede aparecer sin asociarse a otros procesos como crecimiento de cámaras cardiacas o isquemia, aunque en muchas ocasiones una o más de estas condiciones pueden coexistir.
- 3) Se puede reproducir experimentalmente un patrón electrocardiográfico similar (cortando el haz de Bachmann experimentalmente en animales se ha reproducido).

Los BIA en particular pueden ser clasificados como de primer, segundo y tercer grado, al igual que los bloqueos de conducción en otras localizaciones (sinoatrial, atrioventricular...). El BIA de primer grado es también conocido como bloqueo parcial, el de segundo grado es transitorio por aberrancia auricular y el de tercer grado es también conocido como avanzado.

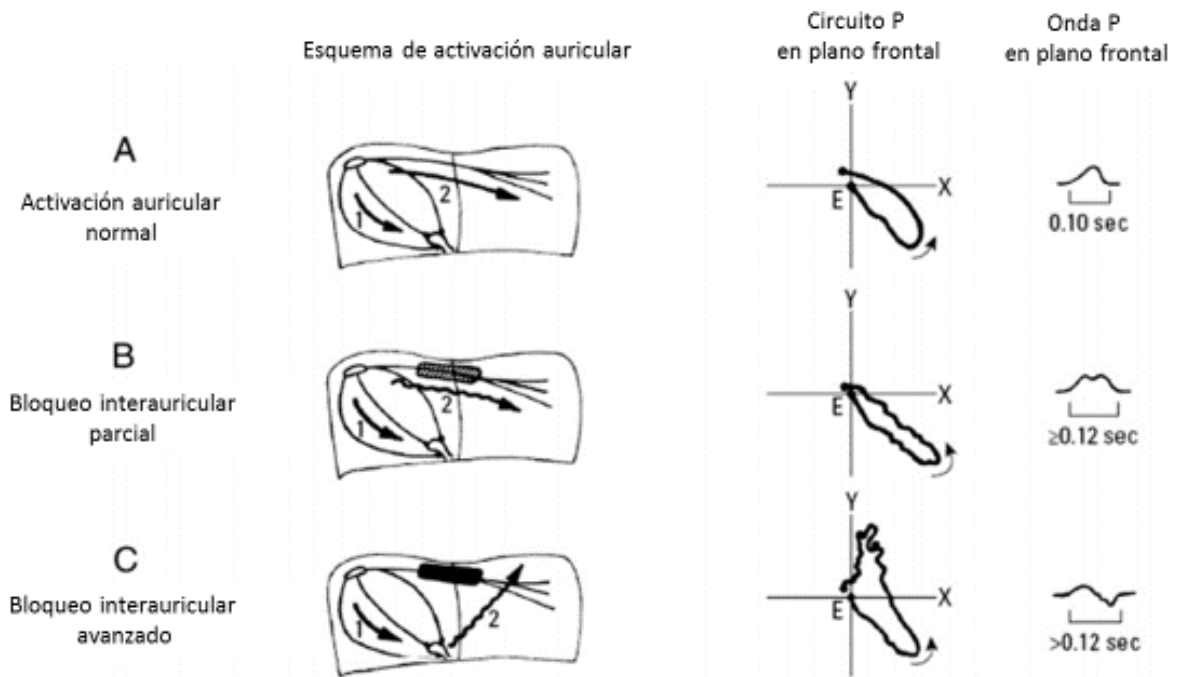


Figura 2: Diagrama de conducción auricular en circunstancias normales (A), BIA de primer grado (B), BIA de tercer grado con activación auricular izquierda retrógrada (C). Adaptado de la referencia (9).

Patrón electrocardiográfico del BIA de primer grado o PARCIAL:

La conducción eléctrica en este tipo de bloqueo se produce por vía normal, pero con un retraso de conducción. Así, la onda P medirá 120 ms o más, siendo característicamente bimodal sobre todo en derivaciones que miran cara inferior (II, III, aVF). La onda P también tiene un componente negativo en derivación V1, aunque menos llamativo que en casos de crecimiento de aurícula izquierda.

Patrón electrocardiográfico del BIA de segundo grado:

La onda P cambia de latido en latido en un mismo electrocardiograma, por ejemplo, de onda P normal a BIA parcial, de BIA parcial a avanzado o viceversa. No tiene que estar relacionado necesariamente con latidos prematuros precedentes, aunque sí que puede aparecer después de estos.

Patrón electrocardiográfico del BIA de tercer grado o AVANZADO:

El impulso eléctrico se bloquea en la zona alta del septo interatrial, en el haz de Bachmann y/o en la zona superior de la aurícula izquierda, por lo que la activación retrógrada de la aurícula izquierda ocurre por conexiones musculares en la vecindad del seno coronario. En raras ocasiones puede haber actividad eléctrica disociada entre la aurícula derecha y la izquierda. El ECG muestra una duración de la onda P de 120 ms o más, y la morfología de la onda P es generalmente bimodal en I y aVL, y bifásica [+/-] en derivaciones II, III y aVF, dada la activación caudocraneal de la aurícula izquierda, siendo también similar con frecuencia en derivaciones V1 y V2.

BIA avanzado típico y atípico

Una subclasificación más novedosa e interesante es la recientemente introducida por Bayés y colaboradores, que dentro de los BIA avanzados son capaces de identificar BIA avanzados atípicos (10), que son aquellos que no cumplen por completo todos los criterios de BIA avanzado típico. Son poco frecuentes y aún está por determinar su implicación clínica. Así, han reconocido dos tipos de variaciones:

1) Los BIA avanzados atípicos debido a cambios en la morfología de la onda P:

-Tipo I: el componente final de la onda P es isodifásico en derivación II en lugar de negativo.

-Tipo II: el componente final de la onda P es bifásico en derivación II en lugar de negativo.

--Tanto en el tipo I como en el tipo II, en las derivaciones III y avF la morfología se mantiene bifásica.

-Tipo III: en derivación II la onda P es bifásica, y en III y avF es completamente negativa (parecido a un ritmo de la unión auriculoventricular).

2) Los BIA avanzados atípicos debidos a cambios en la duración de la onda P: onda P positivo/negativa en cara inferior pero de duración menor a 120 ms.

Mecanismos electrofisiológicos básicos del BIA.

En general, la velocidad de conducción depende de propiedades eléctricas tanto activas como pasivas (11).

Las propiedades pasivas se refieren a los componentes de resistencia así como a la arquitectura del miocardio: incluyen la resistencia axial (tanto entre cardiomiocitos como entre las uniones en hendidura (GAP) que los conectan) y la resistencia del espacio extracelular.

Las propiedades activas de la membrana se refieren a las conductancias iónicas activadas por voltaje, siendo la más importante de ellas la conductancia por canales de sodio.

La reducción de la velocidad de conducción puede venir de un aumento de la resistencia axial o de la resistencia del espacio extracelular; o de un decremento de la excitabilidad celular.

La fibrosis, aceptado desencadenante de los BIA, contribuye al descenso de la velocidad de conducción reduciendo el acoplamiento miocito-miocito, que aumenta la resistencia axial. Además, el acoplamiento fibroblasto-miocito puede provocar una despolarización del miocito, dando lugar a una inactivación de canales de sodio y reduciendo la conductancia.

Epidemiología del BLOQUEO INTERAURICULAR.

El BIA es una entidad claramente infradiagnosticada (12). Presenta una prevalencia que oscila entre el 33 y el 47% de la población general que se encuentra en ritmo sinusal (13).

Al igual que el resto de trastornos de conducción eléctricos (14), cuya frecuencia aumenta con la edad, en el caso concreto del BIA también se cumple esta premisa (15). Esto es resultado de la progresión de la fibrosis auricular con la edad, que impide la adecuada propagación del estímulo eléctrico a través de las aurículas (16), como ya se ha explicado previamente.

Así, está presente en el 11% de las personas entre 20 y 29 años, en el 21% entre 30 y 39 años, en el 32% entre 40 y 49, en el 50% entre 50 y 59 años, en el 59% entre 60 y 69 años, en el 59% entre 70 y 79 años y en el 58% entre 80 y 89 años (17) . En el caso concreto de los pacientes centenarios, hasta un cuarto de ellos presentan FA; y de los pacientes que se encuentran en ritmo sinusal, el 61% presentan BIA (18) .

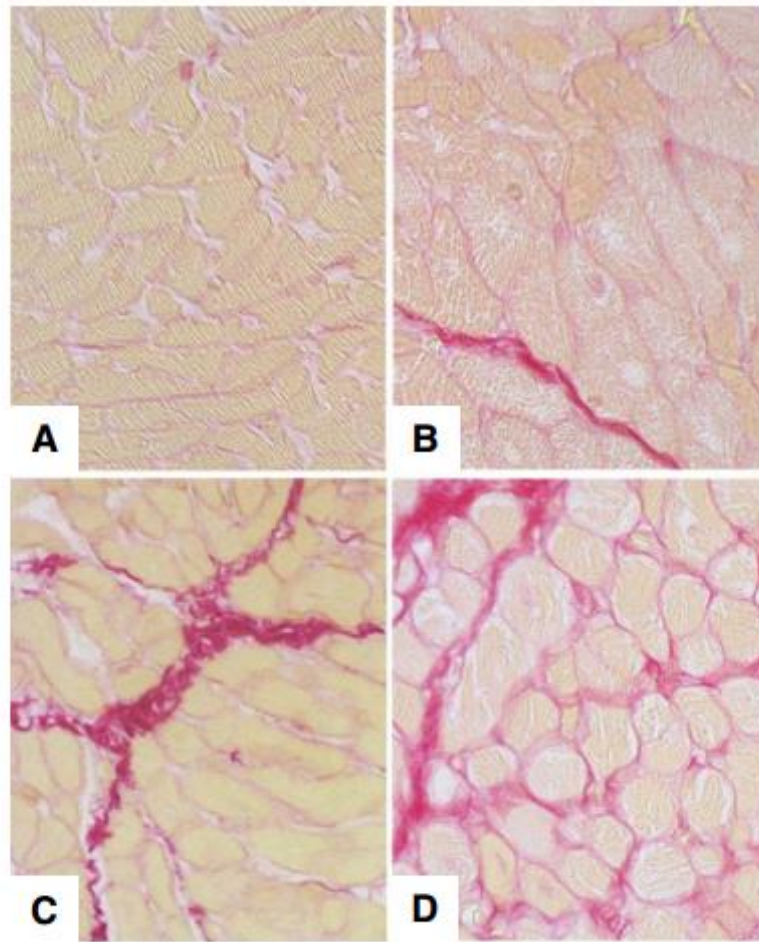


Figura 3: Imágenes histológicas representativas de miocardio de orejuela derecha con tinción de Sirius-red que se fija al colágeno, en pacientes de distintas edades: A) <50 años, B) 51-60 años, C) 61-70 años, D) >70 años. Representación del aumento de la fibrosis a medida que avanza la edad. Adaptado de la referencia (16).

Factores de riesgo para el desarrollo de bloqueo interauricular:

Además de aumentar su incidencia con la edad, también se ha descrito una mayor prevalencia de BIA en pacientes con otras enfermedades como hipertensión arterial (17), ataxia de Friedreich (19) y síndrome de apnea obstructiva del sueño (20).

Por otro lado, también se han descrito causas “directas” de BIA como la infiltración del haz de Bachmann por linfoma cardíaco (21) o amiloidosis (22); así como en contexto de defectos estructurales en el septo interauricular como los aneurismas (23).

La inflamación también puede inducir remodelado estructural en el corazón y con ello trastornos de conducción interauriculares, como ocurre en la artritis reumatoide (24) y en la esclerodermia (25).

Factores de riesgo para el desarrollo de bloqueo interauricular transitorio (2º grado):

La aparición de un BIA transitorio puede darse en contexto de alteraciones hidroelectrolíticas (26); o también en cuando aumenta la deformación de las aurículas como ocurre en la insuficiencia cardíaca aguda por sobrecarga de volumen, resolviéndose con tratamiento diurético (27).

Factores de riesgo para desarrollo de bloqueo interauricular avanzado:

Si hablamos en concreto de la prevalencia del BIA avanzado, podemos decir que no es infrecuente en la población general, y se han identificado factores de riesgo comunes con el desarrollo de FA, por lo que se han considerado relacionadas ambas entidades. Ellos son: la edad, el sexo (varón), la raza (menos frecuente en negros), el sobrepeso, la hipertensión arterial, la presencia de enfermedad coronaria y los antecedentes de insuficiencia cardiaca (28).

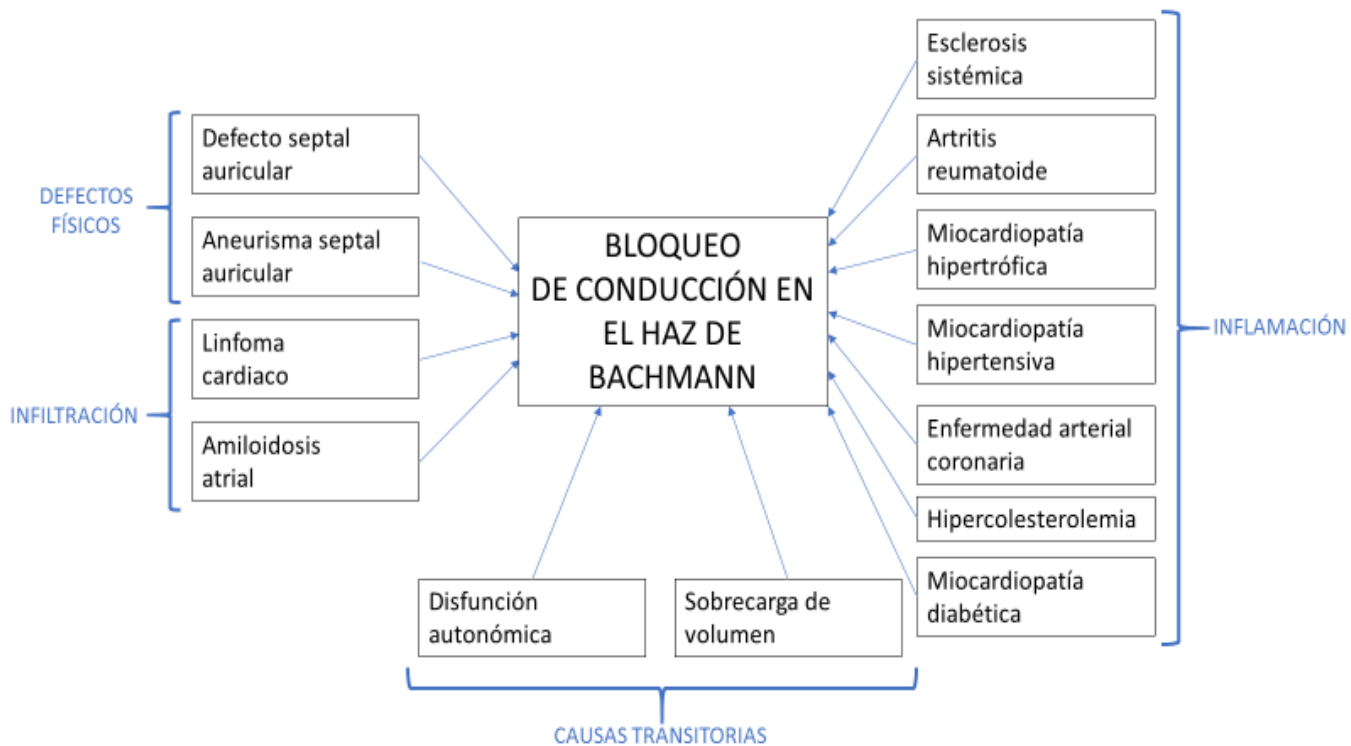


Figura 4: Enfermedades que conducen a BIA. Adaptado de la referencia (11)

3.2 Relación entre el bloqueo interauricular y el fallo auricular.

Como hemos mencionado arriba, se ha propuesto muy recientemente el fallo auricular como una entidad clínica independiente (29). Se define el fallo auricular como “cualquier disfunción auricular (anatómica, mecánica, eléctrica, y/o reológica, incluyendo la hemostasis sanguínea) causante de empeoramiento en el funcionamiento del corazón y de síntomas derivados, así como empeoramiento de la calidad de vida o expectativa de vida, en ausencia de enfermedad valvular significativa o anomalías ventriculares”.

Para esta esta nueva entidad, existen por tanto varias etiologías: los trastornos del ritmo auricular, la cardiomiopatía auricular y el remodelado auricular.

La primera de las causas mencionadas son los trastornos de conducción auricular. Es sabido que la sincronía auriculo ventricular es crucial en adecuado funcionamiento del corazón. Así, las arritmias auriculares rápidas producen contracción no efectiva; y las contracciones irregulares de los ventrículos, por ejemplo, en la FA, empeoran tanto la función sistólica como la diastólica del ventrículo izquierdo, asociándose al desarrollo de taquimiocardiopatía.

El acoplamiento aurículo-ventricular también es subóptimo en el caso contrario, en las bradiarritmias y enlentecimiento de la conducción. Así se observa contracción auricular ineficiente en pacientes con intervalo PR largo (bloqueo aurículo-ventricular de primer grado), por ejemplo. Esto también es evidente cuando el acoplamiento aurículo-ventricular está comprometido por un retraso en la activación de la aurícula izquierda en el bloqueo interauricular avanzado. En éste, la disincronía interatrial es un desencadenante adicional para el fallo auricular, insuficiencia cardíaca y activación de la cascada trombogénica.

3.3. Relación entre el bloqueo interauricular y la fibrilación auricular.

Como se ha mencionado previamente, ya desde los años 80 del siglo XX se ha venido estudiando y afirmando la relación entre la presencia de bloqueo interauricular en el ECG basal de un paciente dado, y la aparición posterior de taquiarritmias supraventriculares. No en vano el origen de ambos es la fibrosis auricular. Así, Bayés y colaboradores hallaron una incidencia de taquiarritmias paroxísticas supraventriculares del 93% en pacientes con bloqueo interauricular avanzado de su serie, significativamente superiores a las halladas en pacientes sin BIA avanzado (2).

Dentro de las arritmias auriculares, el máximo interés se encuentra en la relación entre el BIA y la FA, por las implicaciones clínicas que conlleva. Se ha descrito una incidencia en la aparición de fibrilación auricular del 52% en pacientes sin cardiopatía con BIA frente al 18% de pacientes sin cardiopatía y sin BIA en el ECG basal (30).

En el caso concreto de los pacientes cardiópatas, el grupo de Bayés ha demostrado esta relación (BIA-FA) en varios escenarios. Por ejemplo, analizaron la prevalencia de FA en pacientes que habían sido sometidos previamente a una ablación de istmo cavotricuspidé como tratamiento del flutter auricular común, y en un seguimiento de 24 meses encontraron que la incidencia de FA era mayor en pacientes con BIA avanzado en su ECG basal (64.7%), frente a los que no lo presentaban (29.4%), considerando por tanto al BIA avanzado como un potente predictor de FA de nueva aparición en esta población (31).

También han estudiado esta relación en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca. Así, en el seguimiento a 32 meses de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica portadores de un dispositivo resincronizador, encontraron que la incidencia de FA de nueva

aparición era mayor en pacientes con BIA avanzado en el ECG basal en comparación con los que no lo tenían (62% frente a 28%) (32) .

El hecho de presentar un BIA avanzado también predice la recurrencia de FA tras haber intentado una cardioversión farmacológica en pacientes sin cardiopatía estructural, independientemente del tipo de fármaco usado y de la edad del paciente (33). Así, hasta el 90% de pacientes con BIA avanzado recurrían tras la cardioversión de FA en un plazo de un año. Por tanto, la presencia de BIA avanzado es un predictor útil, junto con otros más considerados habitualmente (como el tamaño de las aurículas) para ayudar a elegir entre estrategia de control de ritmo o estrategia de control de frecuencia en la fibrilación auricular. Esto también es sustentado por el estudio de Cadwell, que demuestra mayor recurrencia de FA en pacientes sometidos a ablación de venas pulmonares con presencia de BIA en el ECG basal (63% frente a 38% en pacientes sin BIA) en un periodo de seguimiento de 32 meses (34).

En este sentido, la presencia de BIA en pacientes con FA paroxística también se relaciona con un mayor riesgo de desarrollo de FA permanente (35).

3.4. Relación entre el bloqueo interauricular y el ictus.

Entre un 6 y un 23% de los ictus isquémicos son cardioembólicos, la mayoría de ellos asociados a FA.

El estudio Framingham (36) mostró que los pacientes con FA permanente presentaban mayor mortalidad, seis veces más riesgo de ictus y tres veces mayor riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Por ello, inicialmente el tratamiento de la FA iba dirigido a prevenirla modificando factores de riesgo como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial o la insuficiencia cardiaca.

Posteriormente en los años 90, aparecieron estudios que demostraron que los anticoagulantes orales reducían el riesgo de ictus en pacientes con FA en aproximadamente un 70% (37).

Por otra parte, esos factores de riesgo de desarrollo de FA a los que en un primer momento se prestaba más atención de cara a prevenir la arritmia, son ahora parte de los scores de riesgo de embolismo, en concreto también del más aceptado en la actualidad, el CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus, ictus previo, enfermedad vascular, edad entre 65 y 74 años, sexo femenino) (38).

Sin embargo, hasta un 30% de los ictus cardioembólicos son “criptogénicos”. Ello ha llevado al análisis de la relación entre el bloqueo interauricular y el desarrollo de ictus cardioembólico. Uno de los estudios clásicos fue llevado a cabo por Lorbar y colaboradores (39), describiendo que una gran proporción de pacientes (80%) con ictus embólicos y ritmo sinusal tenían un BIA. Otros estudios describen proporciones inferiores pero igualmente elevadas, 61% por ejemplo en un trabajo del grupo de Spodick (40) y 57% en un trabajo

español reciente (41). También recientemente en un estudio multicéntrico español se ha demostrado que la presencia de BIA avanzado es un factor independiente de recurrencia de ictus isquémico (42).

La fisiopatología de la asociación entre BIA e ictus es desconocida, pero se hipotetiza que dependa de alteraciones electromecánicas en cadena. Todo empezaría por una activación retrasada y anómala de la aurícula izquierda, que llevaría a través del desarrollo de fibrosis auricular a la activación de la cascada trombogénica, especialmente en la aurícula izquierda (43).

Esto implicaría que, dado que las estrategias habituales para detectar FA como fuente cardioembólica a menudo fallan (como el Holter de ECG de 24 h), sobre todo si es paroxística, el BIA podría ser un factor de riesgo potencial para el desarrollo de ictus, con o sin fibrilación auricular, y por tanto habría que plantearse la anticoagulación en pacientes con BIA y alto riesgo embólico medido por ejemplo por la escala de CHA₂DS₂VASc. Por supuesto, para ello haría falta realizar ensayos clínicos aleatorizados que lo corroborasen, todavía no disponibles en la actualidad (44).

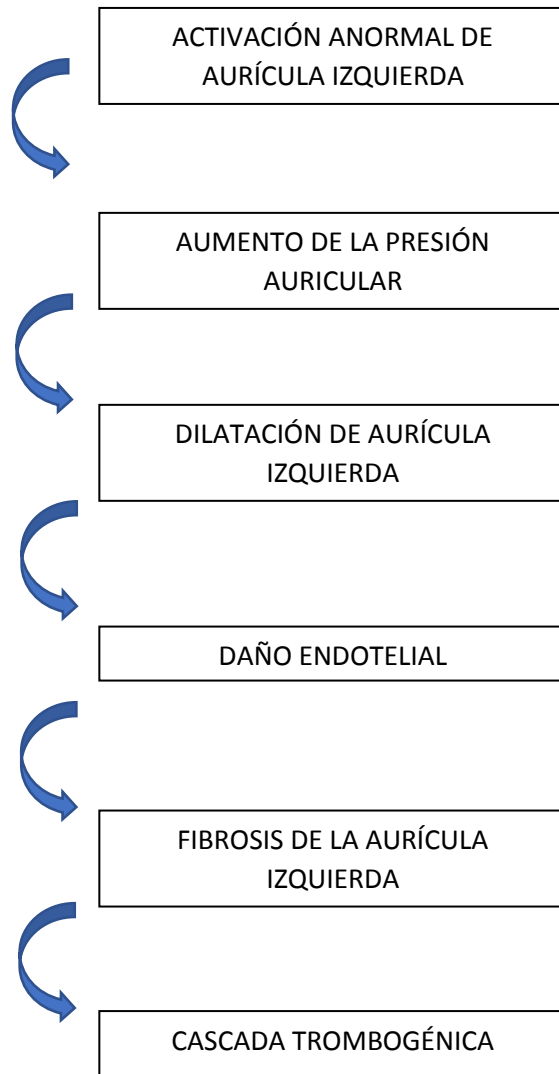


Figura 5: Alteraciones electromecánicas que explicarían la asociación del trastorno de conducción interauricular avanzado con la fibrilación auricular y el riesgo de ictus y déficit cognitivo (asociados o no a fibrilación auricular). Adaptado de la referencia (44).

3.5. Relación entre la onda P y la cardiopatía isquémica.

Desde la década de los años 60's del siglo XX se han estudiado los cambios morfológicos en la onda P del ECG en el contexto de enfermedad valvular (45) , hipertensión arterial (46) e insuficiencia cardiaca (47).

En el caso concreto de la cardiopatía isquémica y la morfología de la onda P, los estudios también se remontan incluso a décadas previas. En los años 30 del siglo XX ya se describieron ondas P altas y picudas transitorias en ECGs de pacientes con infarto agudo de miocardio, pero generalmente eran de duración normal (no se correspondían con bloqueos interauriculares, por tanto).

Décadas después, Grossman y Delman (48) analizaron de nuevo el comportamiento de la onda P en el infarto agudo de miocardio. Estos autores corroboraron la presencia de ondas P altas y picudas en el 80% de los ECGs de infartos agudos de miocardio analizados, y su carácter transitorio, de nuevo sin presencia de BIA. Además, su presencia no se relacionaba con la edad ni el sexo, así como tampoco con la presencia previa de infartos. Tampoco ocurrían en mayor proporción en estos pacientes con ondas P picudas eventos adversos como el desarrollo de shock cardiogénico, arritmias o muerte.

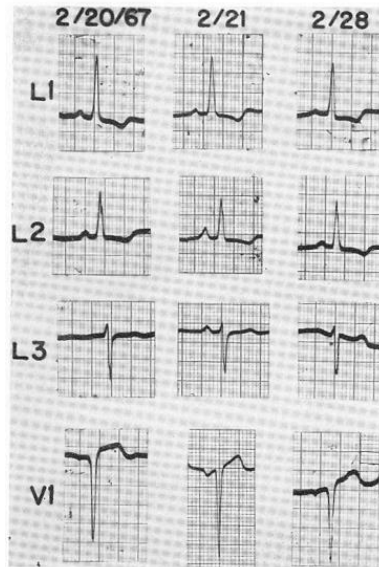


Figura 6: Ondas P picudas transitorias en el contexto de un IAMCEST. Adaptado de la referencia (48).

Los autores proponen varios factores implicados en la aparición de ondas P picudas en el seno del IAM:

- La estimulación simpática: la hiperactividad o estimulación simpática puede producir aumento del voltaje de la onda P. Esta hiperactividad está presente sobre todo en la insuficiencia cardiaca, pero también en fases tempranas del infarto agudo de miocardio.
- La hipoxia: un decremento de la saturación arterial de oxígeno hasta el 75% puede incrementar la amplitud de la onda P, y esto se puede revertir con la administración de oxígeno. La hipoxia local arterial en el infarto agudo de miocardio podría ser

secundaria a baja saturación arterial de oxígeno o a la reducción de flujo relacionada con la caída de gasto cardiaco por patología arterial coronaria.

- El infarto atrial puede causar cambios en la onda P durante el infarto agudo de miocardio. No obstante, en la serie de pacientes de Grossman y Delman no se objetivaban otros signos de infarto atrial como son las arritmias auriculares persistentes.
- Aumento de presión y/o dilatación atrial, como ocurre en el infarto agudo de miocardio (sin insuficiencia cardiaca).

En 1972 Bethel y Nixon demostraron que en la mayoría los pacientes con IAM de su serie, la magnitud de la fuerza terminal de la onda P en derivación V1 estaba aumentada, siendo más negativa que -0.02 milímetros x segundo (usando el método de Morris, que consiste en considerar la fuerza terminal como el producto de la amplitud en milímetros y la duración en milisegundos de la porción terminal de la onda P) (49).

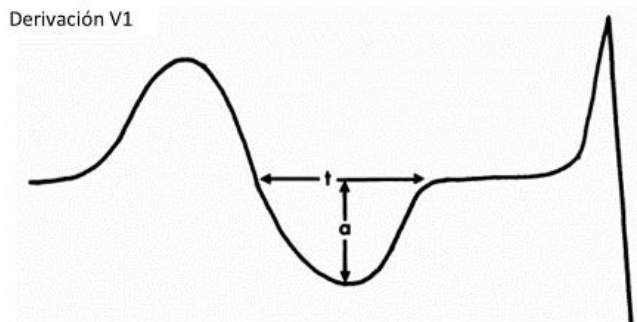


Figura 7: Adaptado de la referencia (49): la fuerza terminal de la onda P en la derivación V1 es calculada multiplicando la amplitud (“a” en mm) de la porción terminal de la onda P (en este caso negativa) por su duración (“t” en seg). La fuerza terminal de la onda P sería en este caso “a x t” mm x seg.

En 1973 Chandraratna y Hodges corroboraron estos datos comprobando también en su serie que un amplio número de pacientes con infarto de miocardio tenían una fuerza terminal de la onda P en V1 anormal en el ECG y además demostraron que ésta se correlacionaba con un aumento de presión en la aurícula izquierda (y no con un aumento de volumen) (50).

A partir de esos estudios iniciales, no ha habido mayor investigación sobre la morfología de la onda P en los pacientes con isquemia miocárdica aguda, y por tanto tampoco sobre la relación de los BIA y el infarto agudo de miocardio.

4. HIPÓTESIS.

Hipótesis principal:

La presencia de BIA se podría asociar a un mal pronóstico en pacientes que han sufrido un IAMCEST.

Hipótesis secundaria:

Los pacientes con BIA pueden tener más riesgo de desarrollo de FA e ictus en la evolución que aquellos que no lo presenten.

5. OBJETIVOS

Objetivo primario.

Estudiar la prevalencia y tipo de BIA en pacientes con IAMCEST y su influencia mutua.

Objetivos secundarios.

1. Valorar las características del BIA (tipo, duración de la onda P) en los distintos escenarios del IAMCEST (localización, arteria afectada, clase Killip...)
2. Describir la incidencia de FA e ictus durante el seguimiento.
3. Estudiar la posible influencia del tipo de tratamiento sobre el desarrollo de BIA.

6. MÉTODOS

Para llevar a cabo esta investigación, el primer paso fue recoger los datos en la base de datos DIAMANTE (Descripción del Infarto Agudo de Miocardio: Actuaciones, Novedades, Terapias y Evolución) (51) (52) (53) (54) . Esta base de datos incluye retrospectivamente y de forma consecutiva a los pacientes con diagnóstico de IAMCEST ingresados en la Unidad de Cuidados Cardiológicos Agudos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Se trata de un hospital terciario con capacidad para realizar angioplastia coronaria percutánea primaria las 24 horas del día y los 7 días de la semana.

Así, se incluyeron todos los pacientes que cumplieron criterios de inclusión desde enero de 2010 hasta abril de 2015, realizando seguimiento a largo plazo de los pacientes tanto a través de los registros médicos como por vía telefónica.

La elevación del segmento ST en ausencia de bloqueo de rama izquierda o hipertrofia del ventrículo izquierdo, se definió como una nueva elevación del punto J en al menos dos derivaciones contiguas de 2 mm (0.2 mV) en hombres o 1.5 mm (0.15 mV) en mujeres en V2-V3, y/o de 1 mm (0.1 mV) en otras dos derivaciones precordiales contiguas o en las derivaciones de los miembros.

Criterios de inclusión:

- Edad mayor o igual a 18 años.
- Diagnóstico de IAMCEST realizado por un cardiólogo, de acuerdo con los criterios previamente descritos.
- Pacientes con síntomas de isquemia y electrocardiograma compatible en las primeras 24 horas del inicio del dolor.
- Realización de terapia de reperfusión (bien sea fibrinólisis o angioplastia percutánea primaria, a criterio de los cardiólogos tratantes. En el caso de realizar fibrinólisis el fármaco empleado fue tecneteplasa).
- En caso de fibrinólisis fallida (si no se corregía la elevación del ST en >50% en los primeros 60-90 minutos, había ausencia de ritmos idioventriculares y/o persistencia del dolor), se procedía de inmediato a angioplastia de rescate.
- En el caso de que la fibrinólisis fuese exitosa, se practicaba coronariografía en las primeras 24 horas.
- El ECG en el momento del alta hospitalaria tenía que mostrar ritmo sinusal y ser legible e interpretable.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con síntomas de más de 24 horas de evolución.
- Pacientes en los que no se realizó ninguna terapia de reperfusión.
- Pacientes con parada cardíaca extrahospitalaria, independientemente del primer ritmo identificado.
- Pacientes a los que se les practicaba intubación orotraqueal previamente a su llegada al hospital.
- Pacientes sin evidencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva ni embolia como causa del infarto.
- Pacientes con electrocardiograma al alta con ritmo distinto del sinusal, o con registros electrocardiográficos no legibles o no interpretables.
- Pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario.

Definición de las variables:

- Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina menor de $60 \text{ mL}/1.73\text{m}^2$ en el momento del ingreso.
- El desarrollo de insuficiencia renal aguda durante el ingreso se definió como el aumento de nivel de creatinina de más del 50%.
- Anemia: definición conforme a la Organización Mundial de la Salud: cifras de hemoglobina menores de 13 g/dL en hombres y menores de 12 g/dL en mujeres.
- Tabaquismo activo: cuando el paciente era fumador en el momento en el que sufrió el infarto. No se hacen diferencias entre no fumadores y exfumadores.

- Crecimiento de la aurícula izquierda: volumen de aurícula izquierda superior a 34 ml/m² medido por ecocardiografía, siguiendo las recomendaciones de las guías de la ASE (Sociedad Americana de Ecocardiografía) de 2015 (55).
- Estenosis coronaria significativa: estenosis mayor o igual al 70% del área luminal de cualquier arteria coronaria, o mayor del 50% en el caso de tratarse del tronco coronario izquierdo.
- Infarto de ventrículo derecho: se consideraron los criterios electrocardiográficos para el diagnóstico de infarto de ventrículo derecho: la elevación del segmento ST mayor a 1 mm en derivaciones derechas (V3R y V4R).

Análisis de la onda P

Se obtuvo el ECG estándar de 12 derivaciones al alta en todos los pacientes, mediante el protocolo estandarizado (a velocidad de 25 mm/segundo y 10 mm=1mV). Todos los electrocardiogramas fueron digitalizados, y la duración de la onda P fue analizada con el software Geogebra, versión 4.2 (<https://www.geogebra.org>), que permite ampliar la imagen hasta 20 veces el tamaño original. La duración de la onda P fue calculada midiendo el intervalo entre la despolarización auricular detectada más tempranamente y la más tardía (deflexión positiva o negativa que se desvía de la línea de base) en las derivaciones frontales. Según el análisis de la onda P, se obtuvieron 3 grupos de pacientes: I) pacientes con duración normal de la onda p (<120 ms), II) pacientes con BIA parcial (duración de onda P \geq 120 ms), III) pacientes con BIA avanzado (duración de onda P \geq 120 ms y morfología positiva/negativa en las derivaciones frontales inferiores).



Figura 8: Medida de la onda P, realizada midiendo el intervalo desde la deflexión más precoz a la más tardía en las derivaciones frontales. A) ECG al alta de un paciente con IAMCEST con elevación de ST en cara lateral y un BIA parcial (duración de la onda P 125 ms y morfología + en derivaciones inferiores). B) ECG al alta de un paciente con un IAMCEST con elevación de ST en cara lateral y BIA avanzado (duración de onda P 123 ms y morfología +/- en derivaciones inferiores)

Métodos estadísticos.

Una vez recogidos los datos y analizados los ECG, las variables continuas se presentaron como medias (\pm SD) y las variables categóricas se presentaron como porcentajes y frecuencias. Las variables continuas se compararon con la T de Student y ANOVA, y las categóricas mediante el test χ^2 . Se realizó regresión de Cox incluyendo variables con valor de $p < 0.10$ en análisis univariante. Las curvas de supervivencia se han calculado mediante el test de Kaplan-Meier. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EEUU).

Como sistema de citas y referencias bibliográficas se ha utilizado el organizador de pdf Mendeley.

El registro fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid, España) y cumple los principios recogidos en la Declaración de Helsinki.

7. RESULTADOS.

Características basales:

La base de datos DIAMANTE incluía 1111 pacientes. De ellos, 58 murieron durante la hospitalización, y 81 fueron excluidos por presentar un ECG al alta con ritmo distinto al sinusal (61 pacientes) o por tener trazados electrocardiográficos de pobre calidad, imposibles de analizar (20 pacientes). La muestra final recoge a 972 pacientes, con una edad media de 65.6 años (± 13.5 años), de los cuales 212 (21.8%) eran mujeres. El seguimiento medio fue de 49.6 ± 24.9 meses.

Un total de 708 pacientes tenían un registro electrocardiográfico al alta con una onda P de normal duración (72.8%), 207 presentaban BIA parcial (21.3%) y 57 presentaban BIA avanzado (5.9%).

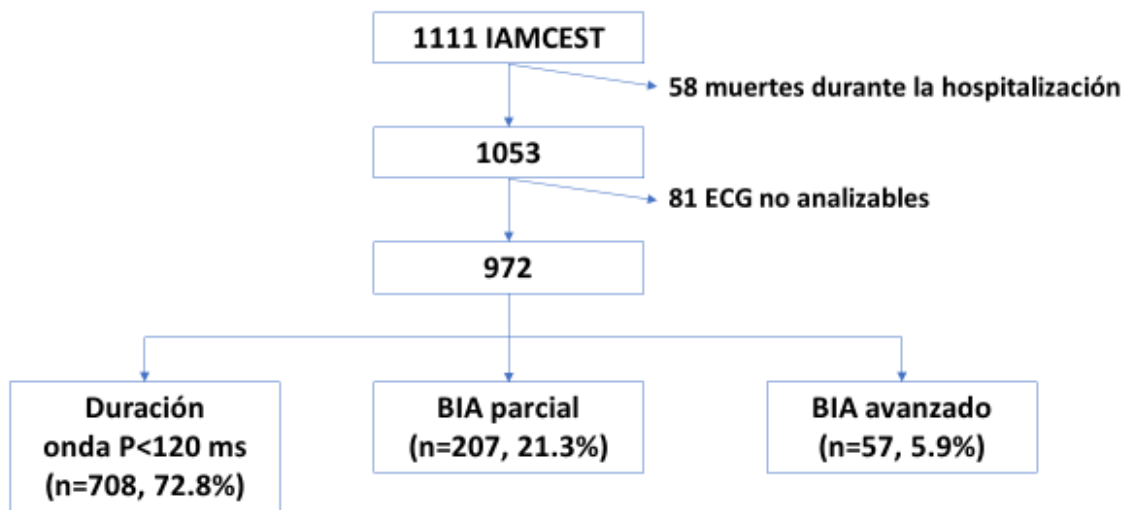


Figura 9: Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de los pacientes.

IAMCEST= infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. BIA= bloqueo interauricular. ECG=electrocardiograma.

La tabla 1 muestra las características basales dependiendo de la presencia de BIA y el tipo del mismo. Cabe destacar que la edad media fue similar en pacientes con onda P de normal duración y en pacientes con BIA parcial (62 años), siendo 11 años mayor en pacientes con BIA avanzado (73 años).

A su vez, la presencia de hipertensión arterial también fue más frecuente en pacientes con BIA avanzado (70%) que en los que tenían onda BIA parcial (55%) o aquellos con onda P de normal duración (49%). No hubo diferencias entre grupos en la presencia del resto de factores de riesgo cardiovascular.

Tampoco hubo diferencias significativas en la presencia previa de comorbilidades tan importantes como la insuficiencia cardíaca crónica, la enfermedad renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o la presencia de cáncer activo.

El porcentaje de pacientes con FA previa y/o ictus previo tampoco era diferente significativamente entre grupos.

No encontramos asociación significativa entre la localización del IAMCEST y la prevalencia o tipo de BIA. No obstante, sí que se encontró una tendencia a presentar mayor afectación de ventrículo derecho (infarto de ventrículo derecho) en pacientes con BIA avanzado (12.3%) frente a los pacientes sin BIA (5.4%) o con BIA parcial (6.8%), aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

También cabe destacar que no hubo diferencias significativas en el tamaño de la aurícula izquierda medida con ecocardiografía en los distintos grupos, ni en el porcentaje de pacientes tratados con ticagrelor, que es un fármaco con potencial efecto frenador sobre la conducción eléctrica cardíaca.

	Onda P normal (N=708)	BIA parcial (N= 207)	BIA avanzado (N=57)	<i>p</i>
Edad (media±DE)	61.8 ±13.5	62.4±13.3	72.9 ±11.4	<0.001
Sexo masculino (%)	551 (77.8)	169 (81.6)	40 (70.2)	0.16
Hipertensión arterial (%)	350 (49.4)	114 (55.1)	40 (70.2)	0.006
Diabetes Mellitus (%)	144 (20.3)	38 (18.4)	15 (26.3)	0.42
Dislipemia (%)	312 (44.1)	102 (49.3)	27 (47.4)	0.40
Tabaquismo activo (%)	348 (49.2)	101 (48.8)	14 (24.6)	0.0002
Enfermedad arterial periférica (%)	27 (3.8)	6 (2.9)	2 (3.5)	0.82
Creatinina mg/dl (media ± DE)	0.96 ±0.52	0.95 ±0.47	1.09 ±0.65	0.14
Fibrilación auricular previa (%)	6 (0.8)	3 (1.4)	0 (0)	0.55
Ictus/accidente isquémico transitorio previo (%)	26 (3.7)	11 (5.3)	3 (5.3)	0.52
Tratamiento anticoagulante previo (%)	6 (0.8)	5 (2.4)	2 (3.5)	0.08
Cirugía cardíaca previa (%)	5 (0.7)	6 (2.9)	1 (1.8)	0.04
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (%)	38 (5.4)	14 (6.8)	3 (5.3)	0.74
Anemia (%)	22 (3.1)	5 (2.4)	5 (8.8)	0.05
Hemoglobina g/dL (media ± DE)	14.3 ±1.7	14.4 ±1.2	13.8 ±2.0	0.05

Cáncer activo (%)	23 (3.2)	5 (2.4)	5 (8.8)	0.06
Insuficiencia Cardíaca (%)	10 (1.4)	3 (1.4)	1 (1.8)	0.98
Crecimiento de aurícula izquierda (%)	127 (17.9)	52 (24.9)	16 (27.9)	0.12
FEVI (media \pm DE) %	47 \pm 11	47 \pm 11	45 \pm 12	0.37
Enfermedad de 3 vasos / tronco coronario izdo (%)	122 (17.2)	29 (14.0)	11 (19.3)	0.42
Infarto de Ventrículo Derecho	38 (5.4)	14 (6.8)	7 (12.3)	0.09
Uso de Ticagrelor (%)	26 (3.7)	5 (2.5)	3 (4.9)	0.70
Uso de betabloqueo al alta (%)	610 (86.2)	183 (88.4)	42 (73.7)	0.03
Uso de IECA/ ARAII al alta (%)	610 (86.2)	174 (84.1)	46 (80.7)	0.36

Tabla 1. Características basales según la presencia y tipo de bloqueo interauricular (BIA).

DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonistas del receptor de angiotensina II

Durante el seguimiento fallecieron 114 pacientes (11.7%), presentaron FA 66 pacientes (6.8%) y sufrieron un ictus 29 (2.9%). Analizando por grupos, la mortalidad a largo plazo fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con BIA avanzado al alta del IAM (26.3%), frente al 10.3% en el grupo de pacientes con onda P de normal duración y el 12.6% en pacientes con BIA parcial como se muestra en la Tabla 2 y en la Figura 10.

Variable	Onda P normal (N=708)	BIA parcial (N= 207)	BIA avanzado (N=57)	<i>p</i>
Mortalidad por cualquier causa (%)	73 (10.3)	26 (12.6)	15 (26.3)	<0.001
Ictus/Accidente Isquémico Transitorio (%)	20 (2.8)	7 (3.4)	2 (3.5)	0.771
Fibrilación auricular (%)	44 (6.2)	17 (8.2)	5 (8.8)	0.461
Todos combinados	122 (17.2)	46 (22.2)	21 (36.8)	<0.001

Tabla 2: Eventos a largo plazo.

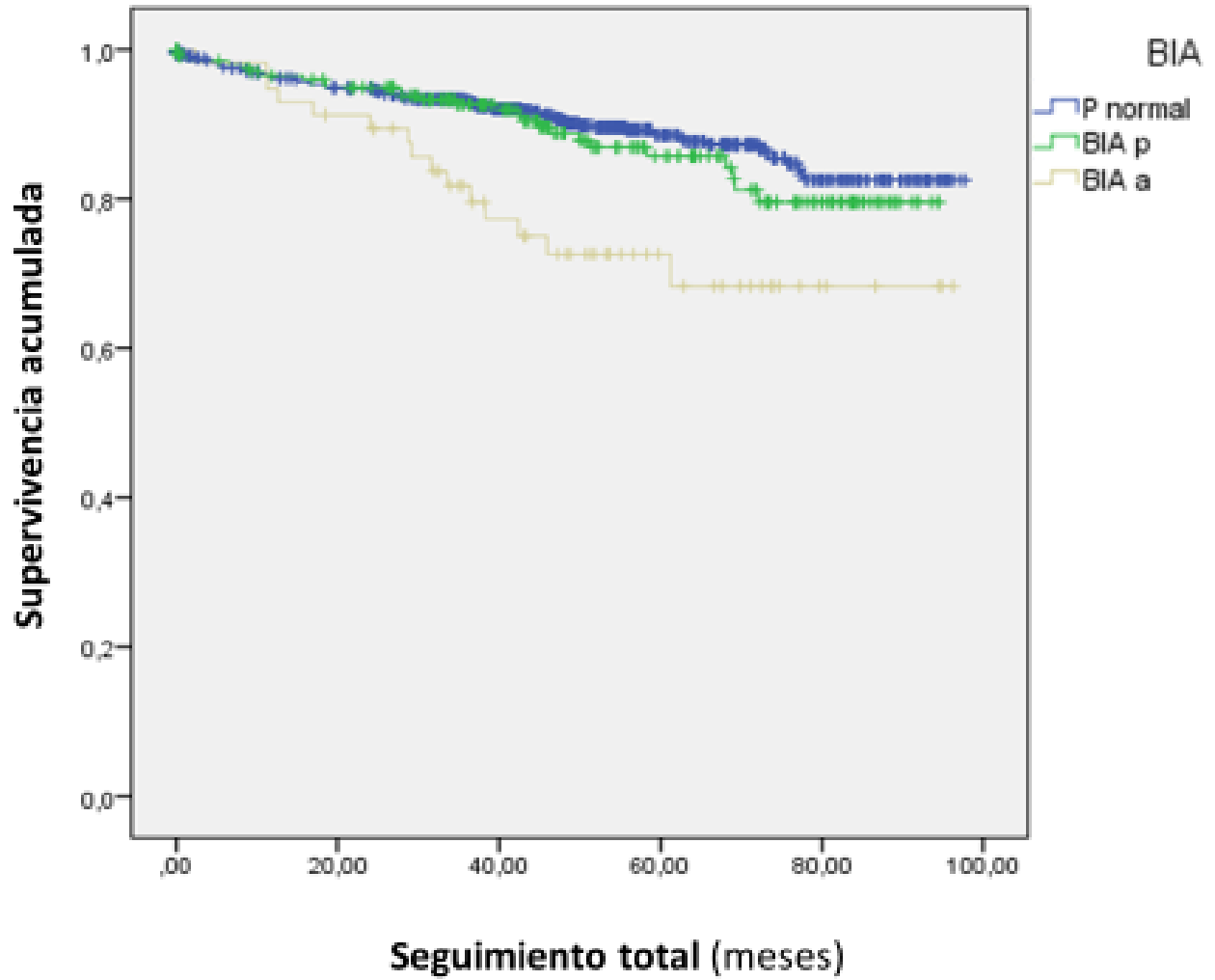


Figura 10: Curvas de Kaplan Meier para mortalidad por cualquier causa.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier muestran una peor supervivencia libre de mortalidad en el grupo de pacientes con BIA avanzado respecto a los otros dos grupos, con una separación de las curvas muy precoz en el seguimiento (Figura 10).

Sin embargo, al realizar el análisis multivariable de Cox, no se demostró una asociación independiente entre el BIA y el pronóstico vital (Tabla 3). En este análisis los factores predictores de mortalidad a largo plazo fueron la edad, el nivel de creatinina > 1.5 mg/dL al ingreso, y la clase clínica Killip mayor a I durante el ingreso. Un factor protector resultó ser el haber prescrito betabloqueantes al alta, sin diferenciar el tipo de betabloqueante o la dosis del mismo.

Por otro lado, el desarrollo de ictus o accidente isquémico transitorio durante el seguimiento no fue significativamente distinto en los diferentes grupos, representando un 2.8 % en los pacientes con onda P normal al alta, un 3.4% en los pacientes con BIA parcial y un 3.5% en los pacientes con BIA avanzado en el ECG al alta.

Lo mismo ocurrió con el desarrollo de FA durante el seguimiento, siendo equiparable entre distintos grupos: 6.2% en pacientes con onda P normal, 8.2% en pacientes con BIA parcial y 8.8% en pacientes con BIA avanzado.

El combinado de mortalidad por cualquier causa/FA/ictus-AIT también resultó significativamente mayor en el grupo de BIA avanzado, donde representó un 36.8% frente al 22.2% en el grupo de pacientes con BIA parcial y al 17.2% en pacientes con onda P normal.

En el caso del combinado de mortalidad por cualquier causa/FA/ictus-AIT, la curva de supervivencia de Kaplan Meier también se separa precozmente en pacientes con BIA avanzado (Figura 11), y en este caso la separación de las curvas en pacientes con P normal

y con BIA parcial es ligeramente mayor que en el caso de las curvas de supervivencia de mortalidad aislada.

Los predictores independientes del combinado de mortalidad/fibrilación auricular/ictus-AIT fueron los mismos (edad, nivel de creatinina >1.5 mg/dL y la clase Killip mayor a 1). Sin embargo, la prescripción de betabloqueantes en este caso no resultó protectora.

Variable	OR (95% IC)	<i>p</i>
A		
Edad	1.05 (1.04-1.08)	<0.001
Nivel de creatinina >1.5 (mg/dl)	1.5 (1.3-1.8)	<0.001
Betabloqueantes al alta	0.6 (0.4-0.98)	0.042
Clase Killip >1	1.5 (1.004-2.3)	0.048
Bloqueo interauricular	1.1 (0.9-1.5)	0.383
B		
Edad	1.05 (1.04-1.07)	<0.001
Nivel de creatinina >1.5 (mg/dl)	1.3 (1.1-1.6)	0.001
Clase Killip >1	1.7 (1.3-2.4)	0.001
Bloqueo interauricular	1.1 (0.9-1.4)	0.201

Tabla 3. Predictores de mortalidad por cualquier causa (A) y combinado de mortalidad por cualquier causa/fibrilación auricular/ictus (B). OR=Odds Ratio. IC=Intervalo de Confianza.

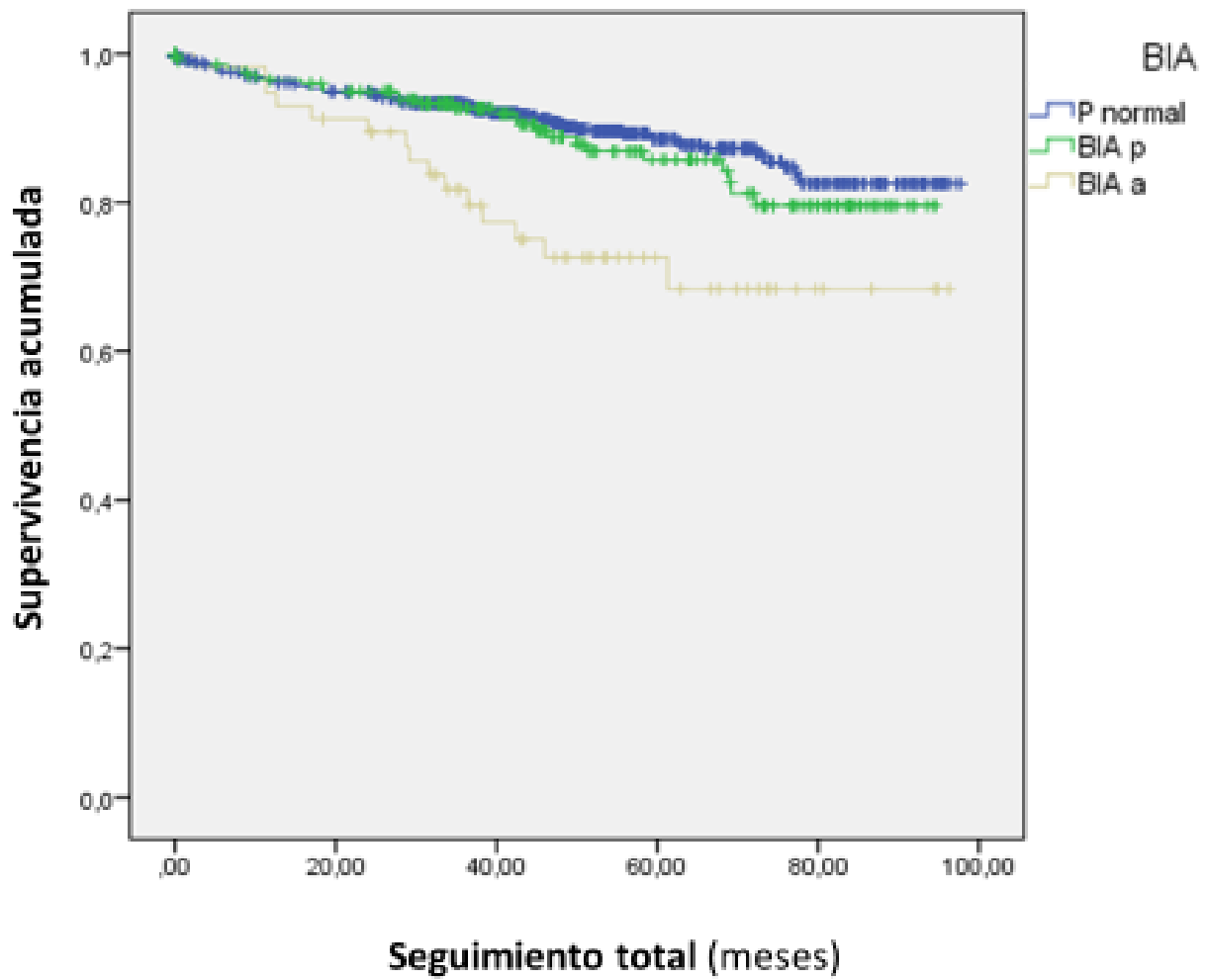


Figura 11: Curvas de Kaplan Meier para el combinado de mortalidad por cualquier causa/FA/ictus.

8. DISCUSIÓN

Desde nuestro punto de vista, nuestro principal hallazgo a destacar es que en torno a un cuarto de los pacientes dados de alta en ritmo sinusal tras un IAMCEST, presentan algún grado de BIA. Asimismo, los pacientes con BIA, particularmente aquellos con BIA avanzado, tienen un peor pronóstico, aunque esto se puede deber mayoritariamente a su asociación con la edad y con otras variables.

Aunque es rara la presencia de BIA en la población general antes de los 65 (56), en nuestra población la media es de 62 años y cerca de un cuarto de ellos presentan BIA, lo que supondría un aumento importante de la prevalencia, quizá determinado por cambios fibróticos producidos en las aurículas en el contexto de la isquemia coronaria aguda.

Es bien conocido que la prevalencia de BIA aumenta con la edad, sobre todo en el caso del BIA avanzado (18). En nuestro estudio, los pacientes con duración normal de la onda P y aquellos con BIA parcial tienen una edad media similar, pero la edad media en los pacientes con BIA avanzado es 11 años mayor.

Parece que la prevalencia de BIA también se incrementa en pacientes con enfermedad coronaria: estudios previos en población anciana con edad media ≥ 65 años han encontrado una prevalencia de 32-38% de BIA en pacientes en los que se realiza cirugía de revascularización miocárdica mediante by-pass (57), infarto de miocardio (58), o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (59).

La hipertensión arterial es otra condición cardiovascular que está demostrado que se asocia a mayor riesgo de desarrollar un BIA (17), por mayor fibrosis auricular. Este dato concuerda con nuestros hallazgos sobre la prevalencia de hipertensión arterial, que varía

entre el 49% de los pacientes con duración de onda P normal hasta el 70% de los pacientes con BIA avanzado.

El hecho de que no haya asociación de otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, dislipemia...) con la presencia de BIA, parece también relacionado con su menor efecto fibrótico sobre el tejido auricular.

Hay otras dos características basales de nuestros pacientes que nos parece adecuado resaltar en esta discusión: el tamaño de la aurícula izquierda y el tratamiento con ticagrelor.

En cuanto a la primera, el tamaño de la aurícula izquierda, en nuestra cohorte no es significativamente mayor en pacientes con BIA de cualquier grado respecto a los pacientes sin BIA. Esto va a favor de los estudios que van en la línea de afirmar que las alteraciones electrocardiográficas consideradas como bloqueos de conducción interauricular no son debidos a aumento del tamaño auricular, sino a la fibrosis de las aurículas.

El ticagrelor es un antagonista directo del receptor plaquetario P2Y₁₂, un agente antiagregante muy extensamente utilizado en la actualidad, de más rápida y más potente acción antiplaquetaria que el clásicamente usado clopidogrel y por tanto más efectivo que éste en los síndromes coronarios agudos (60). Pero el ticagrelor también es un fármaco con conocidos efectos secundarios sobre la conducción eléctrica cardiaca, describiéndose inicialmente con su uso la presencia de pausas sinoatriales atribuidas a la capacidad de este fármaco para retrasar el metabolismo de la adenosina (la cual puede producir pausas sinoatriales y bloqueo aurículo-ventricular como se ha demostrado con infusiones intravenosas continuas) (61). Muchos casos reportados han asociado el uso de ticagrelor también con el desarrollo de bloqueo aurículo-ventricular (62) (63) (64) (65) (66) (67). Nos parecía por tanto importante descartar que el uso del ticagrelor pudiese estar ejerciendo como factor de confusión dada su relación con los trastornos de conducción, aunque no

haya sido descrito el BIA con su uso. Para ello registramos el porcentaje de utilización de ticagrelor en los distintos grupos, no habiendo diferencias entre ellos. Por tanto, podemos descartar que el uso de ticagrelor ejerza un efecto sobre la prolongación de la conducción interauricular en los pacientes con BIA en nuestra cohorte. Cabe aclarar que el bajo porcentaje de uso de ticagrelor en nuestra cohorte se debe a la fecha inclusión de los pacientes (de 2010 a 2015), cuando su prescripción no estaba tan extendida como en la actualidad (sobre todo en los primeros años de inclusión de pacientes).

Se ha relacionado la oclusión de la rama atrial durante las angioplastias de la arteria coronaria derecha o de la arteria circunfleja con retrasos de conducción interauriculares (68) . En nuestra cohorte no hemos encontrado asociación entre la localización del infarto y la presencia de BIA, aunque sí que encontramos una tendencia a una mayor tasa de infartos de ventrículo derecho en pacientes con BIA avanzado, que iría en la línea de lo anteriormente expuesto, dado que los infartos de ventrículo derecho son frecuentemente consecuencia de oclusión de la arteria coronaria derecha.

El pronóstico a largo plazo en nuestra cohorte es peor en pacientes con BIA, especialmente en aquellos con BIA avanzado, sobre todo debido a mortalidad por cualquier causa. En nuestra cohorte no hubo relación entre la presencia de cualquier tipo de BIA y la fracción de eyección de ventrículo izquierdo o la presencia de enfermedad coronaria multivaso, por lo que estos dos importantes factores sabemos que no están interfiriendo en el peor pronóstico de los pacientes con BIA avanzado.

Por otro lado, el BIA avanzado no ha sido hallado como factor independiente de mal pronóstico, pero creemos que aun así el hallazgo es importante, porque el BIA avanzado podría ser considerado un factor de riesgo electrocardiográfico para un pobre pronóstico en pacientes dados de alta después de un IAMCEST, y podría ser una vía para identificar

fácilmente pacientes de alto riesgo. Incluso en un futuro podría ser considerado en algún score de riesgo clínico-electrocardiográfico.

La edad sí que puede ser el factor determinante en el mayor número de BIA avanzados y en el peor pronóstico de los mismos en pacientes con IAMCEST, pero creemos que el propio BIA avanzado también tiene que jugar un papel. Como se ha mencionado varias veces, el fallo auricular es una entidad novedosa en auge, y propuesta como causa de mal funcionamiento cardíaco por varios mecanismos. El BIA constituye un desencadenante importante del fallo auricular, y ello sin duda afectará al pronóstico de los pacientes. A largo plazo el funcionamiento sistólico y diastólico de los ventrículos viene determinado entre otras cosas por el fallo auricular, y éste en un ventrículo ya afectado por un infarto de miocardio, debe ser a la fuerza un factor contribuyente al empeoramiento en su función. De hecho, en esta misma línea, hay trabajos que demuestran el peor pronóstico de los pacientes con síndrome de Tako tsubo (y por tanto con daño miocárdico agudo) que presentan además un BIA avanzado frente a los que no lo presentan (69).

Además, aunque tengan riesgo mayor, el grupo de pacientes con BIA avanzado en nuestra serie reciben tratamiento con betabloqueantes al alta menos frecuentemente que los otros grupos. Probablemente ello sea debido a la mayor edad y a su mayor presumible probabilidad de intolerancia al tratamiento. Sin embargo, dados los resultados del presente trabajo, es vital subrayar la importancia de prescribir estas drogas antes del alta en pacientes con IAMCEST y BIA avanzado, independientemente de su edad.

Es también importante mencionar que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son frecuentemente prescritos en todos los grupos de nuestra cohorte, un hecho importante dadas sus bien conocidas propiedades antifibróticas (70) y por su potencial acción para retrasar la progresión de BIA parcial en BIA avanzado (71).

Aunque encontramos una tendencia a mayores tasas de FA e ictus en pacientes con BIA, no hemos podido demostrar en este trabajo una asociación significativa entre el BIA y el desarrollo de FA e ictus, al contrario que en la mayoría de trabajos publicados en la literatura. Esto podría ser explicado por el hecho de que podrían haber pasado desapercibidos episodios de FA silente (asintomática) no registrados, ya que no hemos realizado seguimiento con dispositivos de registro electrocardiográfico domiciliario a diferencia de otros estudios que sí lo han hecho y han obtenido mayores tasas de FA (72). Lo mismo ocurre con los accidentes isquémicos transitorios, ya que no hemos incluido en el seguimiento la realización de pruebas de imagen que pudiesen poner de manifiesto lesiones isquémicas cerebrales silentes.

Limitaciones

En primer lugar, en cuanto a la metodología, tenemos varios puntos a resaltar:

- Como en cualquier estudio monocéntrico, nuestra población puede diferir con respecto a la de otros centros.
- Al tratarse de un estudio observacional, puede haber factores de confusión no identificados.
- Hemos excluido a los pacientes más graves (aquellos que murieron antes de llegar al hospital o pacientes con PCR recuperada extrahospitalaria o intubados previamente a su llegada), para intentar hacer la muestra lo más homogénea posible.
- No se han recogido características basales tan importantes para el desarrollo de BIA como la obesidad o el síndrome de apnea-hipopnea del sueño, dado que el registro inicial fue originado con otros objetivos.
- Dado que nuestro hospital pertenece al sistema de salud público, no hay sesgos en función de la cobertura sanitaria de los pacientes, lo que podría darse en otros estudios.

Por otro lado, durante el seguimiento, no hemos realizado una búsqueda profunda de episodios silentes de FA (con dispositivos de monitorización electrocardiográfica ambulatoria, por ejemplo) ni de ictus silentes (con pruebas de imagen); por lo que sin duda está infraestimada la proporción de ictus y FA en el seguimiento.

Finalmente, cabe destacar que no hemos repetido el ECG a los pacientes del estudio en el seguimiento ni contamos tampoco con ECG previos al episodio de IAMCEST, por lo que no sabemos si el desarrollo de BIA es intermitente en el contexto de la isquemia coronaria aguda, o es una característica previa y persistente de cada paciente en particular. Todo ello será objeto de estudios futuros.

9. CONCLUSIONES

1. Aproximadamente un cuarto de los pacientes dados de alta en ritmo sinusal tras un IAMCEST presenta algún grado de BIA en el ECG.
2. En concreto, un 21.3% de los pacientes en ritmo sinusal tras un IAMCEST presenta un BIA parcial y un 5.9% presenta un BIA avanzado.
3. Los pacientes que presentan un BIA avanzado en el ECG al alta tras un IAMCEST tienen peor pronóstico a largo plazo a expensas de mayor mortalidad por cualquier causa.
4. La mayor mortalidad en pacientes con BIA avanzado e IAMCEST puede ser explicada en gran medida por la asociación del BIA avanzado con la edad y otras variables.

10. REFERENCIAS

1. Bayes de Luna A, Fort de Ribot R, Trilla E, Julia J, Garcia J, Sadurni J, Riba J, Sagues F. Electrocardiographic and vectorcardiographic study of interatrial conduction disturbances with left atrial retrograde activation. *J Electrocardiol.* 1985;18:1-13
2. Bayés de Luna A, Cladellas M, Oter R, Torner P, Guindo J, Martí V, Rivera I, Iturralde P. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J.* 1988;9:1112–8.
3. Spodick DH. Interatrial Block and Atrial Arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1996;77:326.
4. Conde D, Baranchuk A. Bloqueo interauricular como sustrato anatómico-eléctrico de arritmias supraventriculares: síndrome de Bayés. *Arch Cardiol México.* 2014;84:32–40.
5. Tapanainen JM, Jurkko R, Holmqvist F, Husser D, Kongstad O, Mäkijärvi M, Toivonen L, Platonov PG. Interatrial right-to-left conduction in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009;25:117–22.
6. Kennedy A, Finlay DD, Guldenring D, Bond R, Moran K, McLaughlin J. The cardiac conduction system: generation and conduction of the cardiac impulse. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016;28:269–79.
7. Chhabra L. Abnormal P-wave axis and risk of atrial fibrillation: not just the left atrial enlargement but other factors also play a significant role. *Am J Cardiol.* 2018;121:1445.

8. Boineau J. The prolonged P wave and interatrial block. Time to consider a broader concept and different terminology. *J Electrocardiol.* 2005;38:327–9.
9. Bayés De Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, Bayés-Genís A, Guindo J, Viñolas X, García-Niebla J, Barbosa R, Stern S, Spodick D. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: A consensus report. *J Electrocardiol.* 2012;45:445–51.
10. Bayés de Luna A, Escobar-Robledo LA, Aristizabal D, Weir Restrepo D, Mendieta G, Massó van Roessel A, Elosua R, Bayés-Genís A, Martínez-Sellés M, Baranchuk A. Atypical advanced interatrial blocks: Definition and electrocardiographic recognition. *J Electrocardiol.* 2018;51:1091–3.
11. Tse G, Lai ETH, Yeo JM, Yan BP. Electrophysiological mechanisms of Bayés syndrome: Insights from clinical and mouse studies. *Front Physiol.* 2016;7:1–10.
12. Spodick DH, Ariyaratnam V. Interatrial block: a prevalent, widely neglected, and portentous abnormality. *J Electrocardiol.* 2008;41:61–2.
13. Asad N, Spodick DH. Prevalence of interatrial block in a general hospital population. *Am J Cardiol.* 2003;91:609–10.
14. Rossi S, Fortunati I, Carnevali L, Baruffi S, Mastorci F, Trombini M, Sgoifo A, Corradi D, Callegari S, Miragoli M, Macchi E. The effect of aging on the specialized conducting system: A telemetry ECG study in rats over a 6 month period. *PLoS One.* 2014; 9: e112697.
15. Ariyaratnam V, Puri P, Kranis M, Wilner DA, Spodick DH. Prevalence of interatrial block in the Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE). *Am J Geriatr*

Cardiol. 2006;15:174–7.

16. Gramley F, Lorenzen J, Knackstedt C, Rana OR, Saygili E, Frechen D, Stanzel S, Pezzella F, Koellensperger E, Weiss C, Münzel T, Schauerte P. Age-related atrial fibrosis. *Age (Omaha)*. 2009;31:27–38.
17. 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.
18. Martínez-Sellés M, Massó-Van Roessel A, Álvarez-García J, García De La Villa B, Cruz-Jentoft AJ, Vidán MT, López Díaz J, Félix Redondo FJ, Durán Guerrero JM, Bayés-Genís A, Bayés de Luna A. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm*. 2016;13:645–51.
19. Panas M, Gialafos E, Spengos K, Papaioannou TG, Aggeli K, Kladi A, Siasos G, Gialafos J, Vassilopoulos D, Stefanadis C. Prevalence of interatrial block in patients with Friedreich’s Ataxia. *Int J Cardiol*. 2010;145:386–7.
20. Baranchuk A, Parfrey B, Lim L, Morriello F, Simpson CS, Hopman WM, Redfearn DP, Fitzpatrick M. Interatrial block in patients with obstructive sleep apnea. *Cardiol J*. 2011;18:171–5.
21. Engelen MA, Juergens KU, Breithardt G, Eckardt L. Interatrial conduction delay and atrioventricular block due to primary cardiac lymphoma. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:926–926.
22. Röcken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, Roessner A,

- Goette A. Atrial amyloidosis: An arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2091–7.
23. Okutucu S, Evranos B, Aytemir K, Kaya EB, Deveci OS, Deniz A, Aksoy H, Kabakci G, Tokgozoglu L, Ozkutlu H, Oto A. Relationship between atrial septal aneurysms and atrial electromechanical delay. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27:505–13.
24. Acar G, Sayarlioglu M, Akçai A, Sökmen G, Yalçıntaş S, Nacar AB, Gündüz M, Tuncer C. Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37:447–53.
25. Mizuno R, Fujimoto S, Nakano H, Nakajima T, Kimura A, Nakagawa Y, Dohi K. Atrial involvement in patients with progressive systemic sclerosis: Relationship between ultrasonic tissue characterization of the atrium and interatrial conduction. *Cardiology*. 1999;91:134–9.
26. Enriquez A, Marano M, D'Amato A, de Luna AB, Baranchuk A. Second-Degree Interatrial Block in Hemodialysis Patients. *Case Reports Cardiol*. 2015;2015:1–4.
27. Song J, Kalus JS, Caron MF, Kluger J, White CM. Effect of diuresis on P-wave duration and dispersion. *Pharmacotherapy*. 2002;22:564–8.
28. O'Neal, W; Zhang, ZM; Loehr, L; Chen, L; Alonso, A, Soliman E. Electrocardiographic advanced inter-atrial block and atrial fibrillation risk in the general population. *Am J Cardiol*. 11:1755–9.
29. 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;75:222–32.

30. Agarwal YK, Aronow WS, Levy JA, Spodick DH. Association of interatrial block with development of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003;91:882.
31. Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, Ali FS, Conde D, Hopman WM, Redfearn DP, Michael K, Simpson C, De Luna AB, Bayés-Genís A, Baranchuk A. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: Identification of advanced interatrial block is key. *Europace.* 2015;17:1289–93.
32. Sadiq Ali F, Enriquez A, Conde D, Redfearn D, Michael K, Simpson C, Abdollah H, Bayés de Luna A, Hopman W, Baranchuk A. 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.
33. Enriquez A, Conde D, Hopman W, Mondragon I, Chiale PA, de Luna AB, Baranchuk A. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther.* 2014;32:52–6.
34. Caldwell J, Koppikar S, Barake W, Redfearn D, Michael K, Simpson C, Hopman W, Baranchuk A. 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.
35. Koide Y, Yotsukura M, Ando H, Aoki S, Suzuki T, Sakata K, Ootomo E, Yoshino H. Usefulness of P-wave dispersion in standard twelve-lead electrocardiography to predict transition from paroxysmal to persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.*

2008;102:573–7.

36. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD MP. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1982;306:1018–22.
37. Investigators A fibrillation. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449–57.
38. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–962.
39. Lorbar M, Levrault R, Phadke JG, Spodick DH. Interatrial block as a predictor of embolic stroke. *Am J Cardiol*. 2005;95:667–8.
40. Ariyarajah 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.
41. Carrillo-Loza K, Baranchuk A, Serrano F, Hasseb S, Espinosa Lira F, Soriano E AA. El bloqueo interatrial avanzado predice la recurrencia de infarto cerebral embólico de origen no determinado. *Neurología*. 2019 Dec 30 (Epub ahead of print).
42. García-Talavera CS, Aceña Á, Andrés López A, García Torres MA, Olivié García L, de la Cruz Berlanga E, De los Reyes Oliva Encabo M, Franco-Pelaez J, Tuñón J, Rubio JM. Advanced interatrial block: An electrocardiographic marker for stroke recurrence. *J Electrocardiol*. 2019;57:1–5.

43. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: Mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2239–51.
44. Martínez-Sellés M, Fernández Lozano I, Baranchuk A, Bayes-Genis A, Bayés de Luna A. Should we anticoagulate patients at high risk of atrial fibrillation? *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:374–6.
45. Morris JJ, Estes EH, Whalen RE, Thompson HK, Mcintosh HD. P-wave analysis in valvular heart disease. *Circulation.* 1964;29:242–52.
46. Ross G. Effect of hypertension on the P wave of the electrocardiogram. *Br Heart J.* 1963;25:460–4.
47. Sutnick AI, Soloff LA. Posterior rotation of the atrial vector. *Circulation.* 1962;26:913–6.
48. Grossman, J; Delamn A. Serial P wave changes in acute myocardial infarction. *Am Hear J.* 1969;77:336–41.
49. Bethell HJN, Nixon PGF. P wave of electrocardiogram in early ischaemic heart disease. *Br Heart J.* 1972;34:1170–5.
50. Chandraratna PA, Hodges M. Electrocardiographic evidence of left atrial hypertension in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1973;47:493–8.
51. Díez-Delhoyo F, Valero-Masa MJ, Velásquez-Rodríguez J, Devesa-Cordero C, Sousa-Casasnovas I, Juárez M, Angulo-Llanos R, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Very low risk ST-segment elevation myocardial infarction? It exists and

- may be easily identified. *Int J Cardiol.* 2017;228:615–20.
52. Valero-Masa MJ, Velásquez-Rodríguez J, Díez-Delhoyo F, Devesa C, Juárez M, Sousa-Casasnovas I, Angulo-Llanos R, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Sex differences in acute myocardial infarction: Is it only the age? *Int J Cardiol.* 2017;231:36–41.
53. Vicent L, Velásquez-Rodríguez J, Valero-Masa MJ, Díez-Delhoyo F, González-Saldívar H, Bruña V, Devesa C, Juárez M, Sousa-Casasnovas I, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Predictors of high Killip class after ST segment elevation myocardial infarction in the era of primary reperfusion. *Int J Cardiol.* 2017;248:46–50.
54. Velásquez-Rodríguez J, Díez-Delhoyo F, Valero-Masa MJ, Vicent L, Devesa C, Sousa-Casasnovas I, Juárez M, Angulo-Llanos R, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. Prognostic impact of age and hemoglobin in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am J Cardiol.* 2017;119:1909–16.
55. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.e14.
56. Cotter PE, Martin PJ, Pugh PJ, Warburton EA, Cheriyan J, Belham M. Increased

- incidence of interatrial block in younger adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2011;1:36–43.
57. Conde D, Van Oosten EM, Hamilton A, Petsikas D, Payne D, Redfearn DP, Hopman WM, Bayés de Luna A, Baranchuk A. Prevalence of interatrial block in patients undergoing coronary bypass graft surgery. *Int J Cardiol*. 2014;171:98–9.
58. Bernal E, Bayés-Genís A, Ariza-Solé A, Formiga F, Vidán MT, Escobar-Robledo LA, Aboal J, Alcobarro L, Guerrero C, Ariza-Segovia I, Hernandez de Benito A, Vilardell P, Sánchez-Salado JC, Lorente V, Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M. Interatrial block, frailty and prognosis in elderly patients with myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2018;51:1–7.
59. Alexander B, MacHaalany J, Lam B, van Rooy H, Haseeb S, Kuchtaruk A, Glover B, Bayés de Luna A, Baranchuk A. Comparison of the extent of coronary artery disease in patients with versus without interatrial block and implications for new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;119:1162–5.
60. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C HJ. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.
61. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*. 2014;34:1077–90.
62. Goldberg A, Rosenfeld I, Nordkin I, Halabi M. Life-threatening complete atrioventricular block associated with ticagrelor therapy. *Int J Cardiol*. 2015;182:379–80.

63. Baker NC, Nadour W, Friehling M. Clinically significant ticagrelor induced conduction abnormalities following percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2016;214:21–2.
64. Ozturk C, Unlu M, Yildirim AO, Erdogan SiI, Demir M, Balta S, Demirkol S, Celik T, Iyisoy A. The progressed atrioventricular block associated with ticagrelor therapy may not require permanent pacemaker after acute coronary syndrome; it may be reversible. *Int J Cardiol.* 2016;203:822–4.
65. Ünlü M, Demirkol S, Yildirim AO, Balta Ş, Öztürk C, Iyisoy A. Atrioventricular block associated with ticagrelor therapy may require permanent pacemaker. *Int J Cardiol.* 2016;202:946–7.
66. Sharma M, Mascarenhas DAN. Ticagrelor associated heart block: the need for close and continued monitoring. *Case Reports Cardiol.* 2017;2017:1–5.
67. Yurtdas M, Ozdemir M. Ticagrelor-associated conduction disorder: A case report and review of the literature. *Cardiol Res.* 2017;8:123–7.
68. Álvarez-García J, Vives-Borrás M, Gomis P, Ordoñez-Llanos J, Ferrero-Gregori A, Serra-Peñaranda A, Cinca J. Electrophysiological effects of selective atrial coronary artery occlusion in humans. *Circulation.* 2016;133:2235–42.
69. Martín-Demiguel I, Núñez-Gil IJ, Pérez-Castellanos A, Vedia O, Uribarri A, Durán-Cambra A, Martín-García A, Corbí-Pascual M, Guillén Marzo M, Martínez-Sellés M. Prevalence and significance of interatrial block in takotsubo syndrome (from the RETAKO Registry). *Am J Cardiol.* 2019;123:2039–43.
70. Sakabe M, Fujiki A, Nishida K, Sugao M, Nagasawa H, Tsuneda T, Mizumaki K,

Inoue H. Enalapril prevents perpetuation of atrial fibrillation by suppressing atrial fibrosis and over-expression of connexin43 in a canine model of atrial pacing-induced left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43:851–9.

71. Ariyarajah V, Kranis M, Apiyasawat S, Spodick DH. Potential factors that affect electrocardiographic progression of interatrial block. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007;12:21–6.
72. Cotter PE, Martin MPJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh PJ. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology.* 2013;80:1546–50.