

UNIVERSIDAD DE GRANADA



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD
PÚBLICA**

**Bloqueo aurículoventricular en pacientes en tratamiento con
fármacos bradicardizantes. Variables predictoras de la
necesidad de marcapasos.**

Laura Jordán Martínez

Directores

Dr. Juan Jiménez Jáimez

Dr. Ricardo Rivera López

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Laura Jordán Martínez
ISBN: 978-84-1306-875-6
URI: <http://hdl.handle.net/10481/68571>

AGRADECIMIENTOS

Gracias a los pacientes, razón de ser de la Medicina y por los cuales intento ser mejor en mi trabajo día a día. Particularmente gracias a los pacientes representados este trabajo, en su mayoría ancianos, aquellos que han trabajado toda su vida por una sociedad más próspera y que, en estos tiempos de pandemia, están sufriendo particularmente la enfermedad.

A mis compañeros, adjuntos y residentes, del Hospital Virgen de la Victoria de mi siempre querida Málaga. Gracias por contribuir en mi formación profesional, en mi crecimiento personal y por formar parte de una de las épocas más maravillosas de mi vida.

A la Unidad de Arritmias del Hospital Virgen de las Nieves, encabezadas por Miguel Álvarez y Luis Tercedor, que junto al resto del equipo me dieron la oportunidad de formarme en electrofisiología, siempre con rigor, paciencia y cariño. Gracias al resto de compañeros del Servicio de Cardiología, por acogerme como una más y por favorecer un ambiente de trabajo tan familiar.

Gracias a mis directores, Juan y Ricardo, por haber hecho posible este proyecto instruyéndome paso a paso con dedicación y confianza. La enorme pasión que ambos tienen por la Ciencia se complementa a la perfección con su espíritu colaborativo, inculcando con entusiasmo las ganas de investigar.

Agradezco a mis padres el haberme apoyado de manera incondicional en lo académico y profesional, por haber construido la familia en la que crecí rodeada del amor y los valores que me han hecho ser la persona que soy hoy. A mi hermana Mónica por haberme cuidado como si fuese la mayor cuando más lo necesitaba.

A mi marido por haber estado ahí desde el inicio de este proyecto hasta su culminación. Sin él nada hubiese sido posible. Gracias por darme aliento y motivación cuando la necesitaba y por ser la pareja perfecta para caminar por los senderos de la vida.

Gracias a mi hijo Ricardo Miguel que con su risa inunda todo mi ser. Comprobar como me miran sus ojitos cada mañana al despertar es el mejor regalo del mundo.

ÍNDICE

RESUMEN / ABSTRACT.....	5
-------------------------	---

INTRODUCCIÓN

a. Anatomía de los nodos cardiacos y del sistema específico de conducción aurículoventricular,.....	8
b. Electrofisiología celular cardiaca normal.....	14
c. Bloqueo aurículoventricular:.....	19
d. Marcasoteparia en las bradiarritmias.....	29
e. Bloqueo aurículoventricular en situaciones potencialmente reversibles.....	33
f. Fármacos bradicardicantes y antiarritmicos.....	39

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	50
----------------------------	----

MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
-------------------------	----

RESULTADOS.....	60
-----------------	----

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	72
-------------------------------	----

BIBLIOGRAFÍA.....	88
-------------------	----

RESUMEN

El bloqueo aurículoventricular en presencia de fármacos bradicardizantes puede ser reversible, siendo controvertido el implante de marcapasos. Nuestro objetivo fue analizar la necesidad de tratamiento con marcapasos a medio plazo, tras la suspensión de los fármacos bradicardizantes, e identificar factores predictores.

Se ha estudiado una cohorte de pacientes que acudieron a Urgencias con bloqueo aurículoventricular de segundo grado tipo II, 2:1 o completo tomando fármacos bradicardizantes. Estudiamos la persistencia de bloqueo aurículoventricular tras la discontinuación del fármaco, la recurrencia en aquellos pacientes con resolución del bloqueo aurículoventricular y las variables predictoras asociadas a la necesidad de marcapasos a los 3 años de seguimiento.

De 127 pacientes (79 [71-83] años) en 60 (47.2%) se resolvió el bloqueo aurículoventricular; de estos, 40 (66.6%) recurrieron en 24.0 meses de seguimiento. 107 pacientes (84.3%) tuvieron indicación de implante de marcapasos pese a la discontinuación de los fármacos bradicardizantes. La tasa de implante de marcapasos fue superior al 90% en los pacientes con QRS ancho, frecuencia cardíaca <35 y con una presentación clínica distinta al síncope. Las variables asociadas a la necesidad de marcapasos a los 3 años en el multivariable fueron: frecuencia cardíaca <35 (OR 8.1 [1.8-36.4]); síntomas diferentes al síncope (OR 4.1 [1.2-14.1]) y QRS ancho (5.6[1.7- 18.0]). El tratamiento con antiarrítmicos se asoció a una resolución del bloqueo aurículoventricular (OR 0.12[0.02-0.7]).

Más del 80% de los pacientes con BAV secundario a fármacos bradicardizantes precisan implante de marcapasos a pesar de suspenderlos, siendo predictores el QRS ancho, frecuencia cardíaca <35 y presentación clínica distinta al síncope.

ABSTRACT

Atrioventricular block in the presence of bradycardic drugs can be reversible, and pacemaker implantation is controversial. Our objective was to analyze the pacemaker implantation rate in the mid-term, after bradycardic drugs suspension, and to identify predictive factors.

We performed a cohort study that included patients attending the emergency department with second degree atrioventricular block type II, 2: 1 or complete in the context of bradycardic drugs. We studied the persistence of atrioventricular block after bradycardic drugs discontinuation, recurrence in patients with atrioventricular drugs resolution, and the predictive variables associated with pacemaker requirement at 3 years.

Of 127 patients included (age, 79 [71-83] years), atrioventricular block resolved in 60 (47.2%); among these patients, recurrence occurred during the 24-month median follow-up in 40 (66.6%). Pacemaker implantation was required in 107 patients (84.3%), despite bradycardic drugs discontinuation. On multivariable analysis, the variables associated with pacemaker need at 3 years were heart rate < 35 bpm (OR, 8.12; 95%CI, 1.82-36.17), symptoms other than syncope (OR, 4.09; 95%CI, 1.18-14.13), and wide QRS (OR, 5.65; 95%CI, 1.77-18.04). Concomitant antiarrhythmic treatment was associated with atrioventricular block resolution (OR, 0.12; 95% CI, 0.02-0.66).

More than 80% of patients with atrioventricular block secondary to bradycardic drugs require pacemaker implantation despite drug discontinuation. Predictive variables were wide QRS, heart rate < 35 bpm, and clinical presentation other than syncope.

INTRODUCCIÓN

■ Anatomía del sistema específico de conducción cardíaca.

En el año 1852 Stannius planteó en sus estudios de manera novedosa, por primera vez hasta la fecha, que la conducción eléctrica dentro del corazón era de tipo miogénico¹. Años más tarde (1893), tanto Kent² como His³ describieron prácticamente a la vez el haz muscular que conecta las aurículas con los ventrículos. Esta estructura recibió el nombre de “Haz Penetrante”. No se consiguió identificar histológicamente la estructura hasta que Tawara⁴, en 1906, demostró la existencia de ese “haz” descrito previamente por His³. Además Keith y Flack⁵, en el mismo año que Tawara, confirmaron la existencia del sistema His-Tawara y, un año después, describieron la estructura del nodo sinoauricular⁶. Estos hallazgos complementaron lo descrito previamente en 1845 por Purkinje⁷, que fue el primer autor en describir las fibras ventriculares especializadas en la conducción.

El llamado sistema específico de conducción (SEC) parte del nodo sinoauricular (NS), que está ubicado en la región antero-superior de la aurícula derecha. Localizado a nivel infero-septal de la aurícula derecha se encuentra el nodo auriculoventricular (NAV). A continuación, el SEC se extiende desde el NAV hacia el denominado Haz de His; dividiéndose éste poco después en dos ramas: derecha e izquierda, que descienden por el tabique interventricular rodeadas de una lámina de tejido conectivo que las mantiene aisladas del tejido muscular de trabajo adyacente. Finalmente a nivel distal aparecen múltiples ramificaciones, mas pequeñas, que se continúan en el interior del miocardio conformando la denominada red de fibras de Purkinje, estructuras que conducen a gran velocidad este impulso eléctrico al resto de las células musculares del ventrículo, y que conforman el último escalón del SEC.

Estudios recientes en corazones de conejo basados en imágenes en 3D confirma la presencia sugerida anteriormente de dos tipos de conexiones Purkinje-miocardio, una lámina de interconexión bidimensional y una de embudo, en la que el lado estrecho de una fibra de Purkinje se conecta progresivamente a las fibras musculares ⁸.

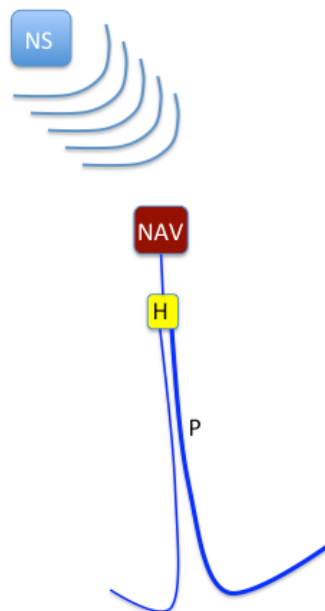


Figura 1: representación esquemática del sistema específico de conducción cardíaca
NS: nodo sinuauricular, NAV: nodo auriculoventricular, H: Haz de His, P: Purkinje

Desde el punto de vista macroscópico los trabajos publicados por Sánchez-Quintana hacen una descripción anatómica muy detallada de las estructuras participantes en el sistema específico de conducción⁹:

- El NS posee una localización subepicárdica y está situado en la zona de unión entre la musculatura de la vena cava superior y la de la orejuela derecha. La distancia entre el NS y el epicardio es muy pequeña, de $0,3 \pm 0,1$ mm¹⁰.
- El NAV se encuentra en la zona apical de un área triangular conocida como “Triangulo de Koch”¹¹ que está situada sobre la superficie endocárdica de la aurícula derecha. Se encuentra delimitado anteriormente por la inserción del velo septal de la válvula tricúspide, y en su zona posterior por el tendón de Todaro, una estructura fibrosa subendocárdica, continuación de la válvula de Eustaquio y que separa el ostium del seno coronario de la fosa oval. El ápex de este triangulo está situado en la zona superior, en la confluencia de los bordes anterior y posterior. La base del Triangulo de Koch está conformada por el ostium seno coronario y, además, el vestíbulo de la aurícula derecha, donde tiene su inserción el velo septal de la válvula tricúspide.
- La conducción pasa del NAV al Haz de His, cuya estructura perfora el cuerpo fibroso del corazón y que a este nivel recibe el nombre de “Haz perforante de His”. El cuerpo fibroso, también denominado “esqueleto fibroso del corazón”, está formado por 4 anillos de colágeno, 2 trígonos fibrosos (derecho e izquierdo) así como las porciones membranosas de los tabiques interauricular e interventricular. Esta porción membranosa del septo interventricular es la estructura por la que transcurre el Haz de His tras atravesar el trígono fibroso derecho. A continuación se divide en dos ramas,

derecha e izquierda. La rama derecha pasa a través de la musculatura del septo interventricular a la base del músculo papilar medial del ventrículo derecho, para convertirse después en una estructura filiforme mas delgada que penetra en el espesor de la banda moderadora, conectando con el músculo papilar anterior. Por su parte el origen de la rama izquierda está debajo de la comisura de los velos derecho y no coronario de la válvula aórtica, descendiendo después tabique interventricular, a nivel subendocárdico⁹.

A nivel celular, múltiples estudios han utilizado técnicas histológicas similares a las que utilizó Tawara en sus estudios en 1906⁵ y los criterios histológicos propuestos por Aschoff¹² y Mönckeberg¹³ , también a principios del siglo XX, para el reconocimiento del miocardio especializado en la conducción. Así pues, observados a microscopio óptico, los miocitos especializados están separados de los normales, o miocitos de trabajo, por una lámina delgada de tejido conectivo.

Sin embargo, en el corazón humano se sabe que los nodos sinoauricular y auriculoventricular no siguen los criterios de Aschoff¹² y Mönckeberg¹³ ya que no están aislados eléctricamente mediante el tejido conectivo del miocardio que lo rodea, sino que existe una pequeña área de células de transición entre ambos. Y, aunque se han utilizado diversos marcadores moleculares e inmuno-histoquímicos para localizar el tejido de conducción en corazones embrionarios humanos, en la actualidad aun no se ha descubierto un marcador específico que delimite y defina este tejido en nuestra especie. Por esta dificultad ya Tawara⁵ propuso que la distinción entre las dos fuera bajo una base puramente anatómica y así se han mantenido hasta nuestros días.

La función intrínseca del NS es ser el origen del impulso eléctrico de corazón. De morfología fusiforme, está formado por células más pequeñas que las de trabajo, distribuidas en haces entremezclados sin una ordenación espacial¹⁴. En la región circundante, las células especializadas se entrelazan con las del miocardio de trabajo (zona de transición). Se han descrito proyecciones del nodo hacia la *crista terminalis* y ambas venas cavas¹⁵. La mayor parte de la inervación es parasimpática y su irrigación proviene de arteria del NS¹⁶.

Si la función del NS es ser el origen del impulso eléctrico, la función inherente del NAV es retrasar dicho impulso cardíaco. Tiene una porción compacta y una zona de células transicionales. La compacta posee una forma ovalada apoyada sobre el cuerpo fibroso del corazón. En las secciones próximas a la base del triángulo de Koch, el nodo compacto a su vez se divide en 2 extensiones¹⁷. Las células transicionales no están aisladas del miocardio adyacente, constituyendo una especie de puente entre el miocardio de trabajo y nodal.

Algunos autores han sugerido la existencia de «tractos especializados»¹⁸ entre ambos nodos. Sin embargo los estudios de Sanchez-Quintana y colaboradores¹⁹ proponen que las propias fibras musculares de trabajo y su disposición geométrica son las responsables de que la conducción sea más rápida en unas áreas de la aurícula que en otras.

El NAV se continúa distalmente con el haz penetrante de His, que es rodeado por el tejido conectivo del cuerpo fibroso del corazón y transmite el impulso hacia ambos ventrículos⁹. El Haz se divide rápidamente en ramas. La rama derecha se introduce hacia el interior de la musculatura del septo interventricular y después hacia el músculo papilar medial. Tanto la rama

derecha como la izquierda, en su curso proximal están rodeadas por una lámina fibrosa. Para Tawara⁵, la rama izquierda se divide típicamente en 3 fascículos con comunicaciones extensas entre ellos. Estos fascículos al llegar al ápex se ramifican y extienden tanto al interior de los 2 músculos papilares como hacia la base del corazón de forma recurrente. En el ápex de los ventrículos parece casi imposible localizar las ramificaciones de las ramas de Purkinje, ya que desaparece la envoltura fibrosa que las envuelve⁹.

La llamada red de Purkinje tiene una conformación elíptica, tanto en el ventrículo izquierdo como en el derecho y de sus terminaciones se originan ramas que penetran en el espesor de las paredes ventriculares, dando nuevas ramas⁹. Pero, hasta en la actualidad no se ha documentado ni publicado la presencia de ramas intramurales de la red de Purkinje en el corazón humano²⁰. Para los algunos autores existe cierta controversia sobre la existencia de células transicionales entre el miocardio ventricular de trabajo y las células de Purkinje²¹. Parece que cuando las células de Purkinje pierden su envoltura conectiva, los impulsos eléctricos pasan desde el sistema de conducción a los miocitos de trabajo ventriculares. Trabajos recientes basados en imágenes en 3D en corazones de conejo sugieren que estas fibrillas tienen una orientación espacial que determinaría la naturaleza anisotrópica de la conducción ventricular^{8,22}.

■ Electrofisiología celular cardiaca normal

Las células cardíacas, también conocidas como miocardiocitos, están altamente especializadas. Poseen dos funciones principales: capacidad contráctil y capacidad de transmitir el impulso eléctrico. Además, un grupo especial de células cardíacas tienen la particularidad de poseer automatismo, es decir, capacidad de producir una despolarización diastólica espontánea. De esta manera y sin que medie ningún estímulo externo son capaces de iniciar un impulso eléctrico²³.

La contracción rítmica del corazón se inicia por las descargas eléctricas periódicas de su marcapasos natural, el NS, cuya estructura anatómica ya se ha comentado previamente. En las décadas de 1970 y 1980, los estudios de microelectrodos²⁴ en preparaciones de tejidos aislados de conejos y otros mamíferos mostraron que la mayoría de las células en la región sinoauricular del corazón presentan los cambios característicos del potencial transmembrana oscilatorio asociados con la actividad del marcapasos: el potencial diastólico inestable y la despolarización gradual hacia el umbral para un potencial de acción después de lo cual se produce un nuevo ciclo^{25,26}. Es decir, las células cardíacas son "excitables" porque pueden generar potenciales de acción que transfieren información entre las células.

De manera normal el NS contiene las células marcapasos de descarga más rápida pero la actividad del marcapasos es una propiedad intrínseca y también se produce en otras células cardíacas. Así pues, la excitación cardíaca también puede ser el resultado de impulsos generados por grupos de células subsidiarias de marcapasos en las aurículas, el NAV o las fibras de Purkinje²⁷. De esta manera, en condiciones normales la actividad eléctrica cardíaca se origina en el NS, pero este también puede generarse en el músculo auricular o

ventricular de trabajo, como resultado la isquemia o ciertos efectos farmacológicos²⁸.

La comunicación de célula a célula es esencial para la generación y propagación de impulsos eléctricos en el corazón. La correcta propagación del impulso cardíaco es posible gracias a las uniones *gap* o de hendidura, que son estructuras de membrana especializadas formadas por múltiples canales iónicos intercelulares que facilitan la comunicación eléctrica y química entre las células²⁹.

En esta campo son muy relevantes los estudios moleculares realizados por Jalife y cols³⁰ sobre la generación automática del impulso. Los autores describen el comportamiento de la membrana celular excitable como un circuito equivalente que consiste en una resistencia -el canal de iones- en paralelo con el condensador de membrana -la bicapa lipídica-. De tal manera que se establece un flujo de corriente transmembrana a través de los canales iónicos conduciendo a la carga o descarga del condensador de membrana y, por lo tanto, a un cambio en el potencial de membrana.

En condiciones normales, por tanto, el nodo sinoauricular es el marcapasos principal del corazón, con un potencial de membrana en reposo de -60mV aproximadamente. La corriente I_f (*funny*) ejerce un papel fundamental en la iniciación de la despolarización diastólica³¹. La actividad simultánea de diversas corrientes conlleva un flujo de entrada neto de sodio (Na^+) y, por lo tanto, a un aumento del potencial de membrana. Cuando éste alcanza -40mV, se activan las corrientes de calcio (Ca^{2+}) (tipo T ICa,T y tipo L ICa,L), que son los transportadores iónicos predominantes durante la fase de ascenso del potencial de acción de las células marcapasos (dependientes de Ca^{2+})³². Posteriormente, se activan las corrientes de salida de potasio (K^+) y se inactivan las corrientes de Ca^{2+} . El potencial de membrana se reduce a causa

del flujo de salida de K^+ . Al alcanzar el potencial de membrana en reposo, el ciclo se perpetúa una y otra vez³³.

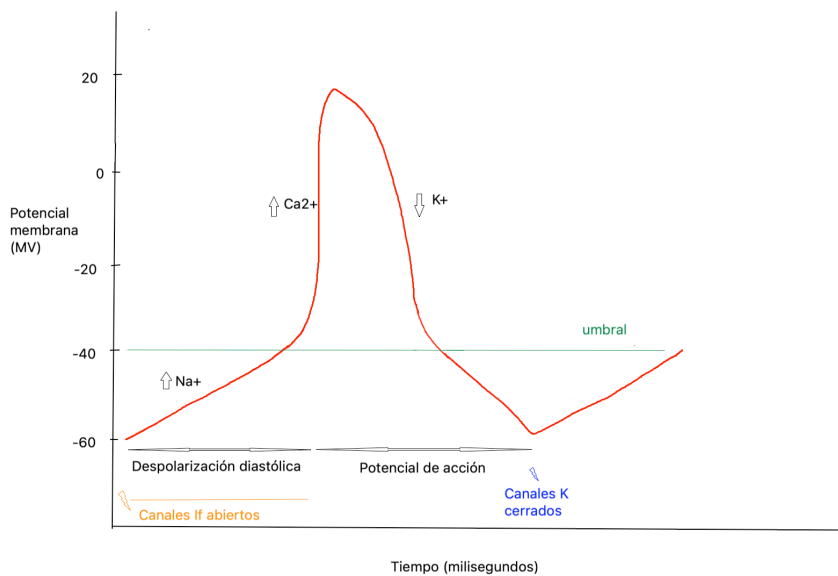


Figura 2: Esquema de un potencial de acción célula marcapasos sinoatrial

Por el contrario, el potencial de membrana de reposo de las células musculares es más negativo, -90mV . La entrada de cargas eléctricas positivas (Ca^{2+} y Na^+) a través de las uniones gap hace que el voltaje aumente y se aproxime al umbral (aproximadamente -65mV)²⁷, y se inicie un potencial de acción. En este momento los canales de Na^+ se abren, lo que da origen a una gran corriente de entrada de Na^+ , pero transitoria (*fase 0*). La corriente de Na^+ se inactiva rápidamente, y tras la misma se produce una corriente de salida de K^+ (I_{to}) que inicia la repolarización (*fase 1*). Durante la fase de meseta del potencial de acción (*fase 2*), la $I_{Ca,L}$ juega un papel importante, al oponerse a la corriente de K^+ . La $I_{Ca,L}$ es la principal vía de entrada de Ca^{2+} y desencadena la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, con lo que se inicia la contracción del miocito. La activación de los canales de K^+ rectificadores tardíos (I_{Kr} , I_{Ks}) y la inactivación de los canales de Ca^{2+} dan

lugar a la interrupción de la fase de meseta e inician la repolarización tardía (*fase 3*). Por último, los canales de salida de K^+ completan la fase de repolarización final (*fase 4*)³³.

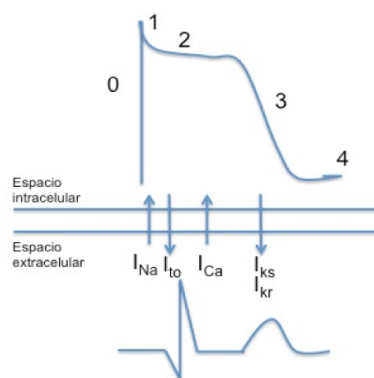


Figura 3: Esquema de un potencial de acción ventricular

Finalmente sucede la fase refractaria, durante la cual los miocitos no pueden ser despolarizados, lo que supone la relajación tras la contracción. El periodo refractario se define como el intervalo de tiempo posterior a la despolarización durante el cual la célula no es excitable y se debe a la falta de disponibilidad de una corriente despolarizante (que es la de Na^+ en las células musculares). Se clasifica como absoluto o relativo en función de que no se pueda excitar la célula en absoluto o que requiera un estímulo superior a lo normal³³.

No hay que olvidar que el sistema nervioso autónomo tiene efectos profundos en todas las funciones cardíacas, incluida la cronotropía en las células con automatismo, la conducción a través de las aurículas, el sistema de conducción AV y los ventrículos, y en la contractilidad miocárdica³⁰. La estimulación de las fibras nerviosas simpáticas o parasimpáticas da como resultado la liberación de neurotransmisores, respectivamente, noradrenalina (NE) y acetilcolina (ACh). Los neurotransmisores se difunden y se combinan

con un receptor específico en la cara extracelular de la membrana celular y una cadena de eventos desencadenados por el complejo receptor-ligando altera las propiedades de activación de una variedad de canales iónicos y mecanismos de bombeo y, en consecuencia, influye en las funciones eléctricas y mecánicas del corazón. La acetilcolina aumenta la refractariedad en el centro del NS mientras que la noradrenalina la disminuye. Además de la acetilcolina y noradrenalina, otros agentes y factores como los neuropéptidos, hormonas, cationes e incluso la temperatura también influyen en la permeabilidad a través de los canales iónicos y, por lo tanto, influyen en la actividad eléctrica cardíaca³⁰.

■ **Bloqueo aurículoventricular**

▪ **Definición y clasificación**

Las bradiarritmias se definen arbitrariamente por una frecuencia cardíaca por debajo de los 60 latidos por minuto. Pueden ser fisiológicas o bien estar en relación con alteraciones en la generación o la propagación del impulso eléctrico del corazón³⁴. Se pueden clasificar según el grado de alteración en la jerarquía de generación normal de los impulsos y en el sistema de conducción (desde el NS hasta el NAV y el sistema de His-Purkinje)³⁴.

El bloqueo aurículoventricular (BAV) es una alteración en la conducción de impulsos que puede ser permanente o transitorio, según la anomalía anatomía o funcional. El BAV se define cuando el impulso auricular se conduce con retraso o no se conduce al ventrículo en un momento en el que el NAV no presenta un estado refractario fisiológico³⁵.

Cuando existe BAV, este retraso o stop en la conducción puede localizarse en varios niveles: Aurícula, NAV, intra-His o infra-His.

Tradicionalmente el BAV se ha clasificado según una combinación de criterios que implican el lugar anatómico, el mecanismo y el pronóstico. El análisis de la conducción aurículoventricular desde el electrocardiograma de superficie se basa en³⁶:

- ◆ La duración y la morfología de la onda P
- ◆ La duración y el patrón del intervalo P-R
- ◆ La morfología y duración del QRS de cada latido conducido o ritmo de escape.
- ◆ La frecuencia del ritmo de escape (si está presente).

El estudio electrofisiológico es la técnica que con mas precisión confirma la presencia de anomalías en la generación o la conducción de los impulsos, además muestra el mecanismo subyacente y a localización anatómico-eléctrica de las mismas en el sistema específico de conducción. No obstante, en la práctica clínica se sospecha por el electrocardiograma de superficie y se clasifica según su intensidad en 3 categorías³⁶.

1. BAV de primer grado:

El periodo de conducción se prolonga pero se conducen todos los impulsos, lo que se traduce en una frecuencia regular con un intervalo P-R superior a 200ms. Puede deberse a un retraso de la conducción en la aurícula, en el NAV, en el sistema His-Purkinje o en todos ellos. Cabe destacar que un retraso equivalente por las dos ramas puede prolongar el intervalo PR sin ocasionar un QRS de duración prolongada. Si el QRS tiene una duración normal, el retraso en la conducción suele residir en la aurícula o en el NAV mientras que el patrón de bloqueo de rama del QRS suele indicar que el bloqueo se sitúa en el NAV y/o en el sistema His-Purkinje. En estas ocasiones es preciso realizar un estudio electrofisiológico para medir el H-H' y/o el H-V para determinarlo ^{36,37}.

2. BAV de segundo grado:

Se bloquean algunos impulsos eléctricos auriculares y no llegan hasta el ventrículo en un momento en el que no hay interferencia fisiológica. Se subdividen en dos, que reciben el epónimo de Mobitz tipo I y Mobitz tipo II³⁸.

El BAV de segundo grado tipo I, también conocido como bloqueo tipo Wenckebach se caracteriza por la prolongación progresiva del intervalo P-R (lo que refleja una prolongación progresiva del tiempo de conducción aurículo-ventricular) hasta que un impulso es bloqueado y no conducido.

El BAV de segundo grado tipo II se caracteriza por el fallo súbito en la conducción de impulso, sin que haya una alteración previa en el tiempo de conducción del latido precedente.

Para Josephson y otros electrofisiólogos³⁶, el BAV tipo I suele ocurrir casi siempre en el NAV, proximal al Haz de His. Nunca se localizan a nivel auricular y es poco frecuente que se localicen intra o infra-hisiano. El BAV tipo II se localiza a nivel intra o infra-hisiano, siendo anecdótico su localización a nivel del NAV. Para otros autores esta afirmación es menos taxativa y orientan la localización del bloqueo en función de la anchura del complejo QRS en el electrocardiograma de superficie³⁵. No debemos obviar que el BAV puede ocurrir simultáneamente en dos o mas lugares, dificultando la separación entre los tipo I y II.

3. Bloqueo aurículoventricular 2:1

En este subtipo, existe un solo intervalo PR antes de la onda P bloqueada lo que da lugar a un BAV 2:1 (una P conduce al ventrículo y otra no). No puede clasificarse como BAV de segundo grado tipo I o tipo II mediante un solo registro del ECG de superficie. La localización anatómica del bloqueo puede estar en el NAV o en el sistema de His-Purkinje, y tanto el BAV de segundo grado de tipo I como el de tipo II pueden presentar una progresión o una regresión a un bloqueo 2:1³⁹. La presencia de un bloqueo intraventricular indica un bloqueo distal al NAV, mientras que un bloqueo con un QRS estrecho suele encontrarse en el NAV. En el BAV 2:1 situado a nivel intra-hisiano, el intervalo PR es usualmente normal en ausencia de enfermedad en otro lugar del sistema de conducción. De hecho, un PR normal, particularmente menor o igual a 160ms durante un bloqueo 2:1 es virtualmente diagnóstico de bloqueo intrahisiano si el QRS es estrecho⁴⁰. Un paciente con un BAV 2:1 en el que se observan ciclos de Wenckebach durante el registro

del ECG de larga duración, hace pensar que ese BAV 2:1 muy probablemente sea la forma extrema de un ciclo de Wenckebach⁴¹.

4. BAV de tercer grado (completo):

El BAV de tercer grado o completo sucede cuando no se conduce la actividad auricular a los ventrículos y, en consecuencia, las aurículas y los ventrículos son controlados por marcapasos independientes^{42,43}. El marcapasos auricular puede ser sinusal, ectópico (aleteo o fibrilación auricular) o bien proceder de un foco de la unión auriculoventricular situado por encima del bloqueo, con conducción auricular retrógrada. Por su parte el foco ventricular suele situarse debajo justo de la región del bloqueo. Generalmente los lugares con capacidad de despolarizarse de manera autónoma que se localizan en el His o cerca del mismo parecen mas estables y su frecuencia de escape es mas rápida que los mas distales⁴⁴.

En el BAV completo la localización puede ser en el nodo AV -suprahisiano-, en el interior del haz de His -intrahisiano-, o distal al His en el sistema de Purkinje -infrahisiano-. Su localización suele ser frecuente en el NAV sobre todo en aquellos casos congénitos⁴⁵, mientras que los que se localizan en el sistema de Purkinje suelen ser adquiridos y suelen tener relación con un trastorno de la conducción trifascicular.

Generalmente la frecuencia ventricular suele ser inferior a los 40 latidos por minuto cuando la localización es infrahisiana y los complejos QRS son anchos. Cuando el ritmo de escape proviene del Haz de His la frecuencia cardíaca típica son 45-60 latidos por minuto y puede tener el QRS estrecho⁴⁶.

El diagnóstico del BAV completo se puede realizar por electrocardiograma de superficie, sin embargo, el estudio invasivo tiene utilidad para determinar la localización del bloqueo. En el polígrafo se puede objetivar como el electrograma de la aurícula no se sigue de una deflexión

hisiana cuando el nivel del bloqueo está en el nodo AV. Cuando la localización es distal al haz del His el electrograma auriucular se sigue del hisiano, sin embargo, los complejos de escape ventricular no van precedidos de ninguna deflexión del HIs. Cuando la localización es intrahisiana es muy difícil de reconocer sin realizar un estudio electrofisiológico. En estos casos se pueden objetivar dobles hisiogramas (HH') y aunque es un entidad poco frecuente, sus características pronósticas son similares a las del infrahisiano. El ritmo de escape solo ocasionalmente aparece en el His pero en un punto inferior al del bloqueo y podría tener un QRS estrecho⁴⁷.

En muchas ocasiones el BAV puede ser paroxístico⁴⁸ y puede estar implicada cierta hiperreactividad del nodo AV a los reflejos vagotónicos. Además, en adultos las frecuencias rápidas pueden seguirse de un bloqueo "frecuencia dependiente", llamado bloqueo fase 3 (por una recuperación incompleta del potencial de acción), refractariedad después de la repolarización y conducción oculta a través del nodo AV⁴⁹. Con menor frecuencia que este fenómeno se puede producir también el BAV dependiente de la pausa, que da lugar a un bloqueo tras una pausa o durante una bradicardia relativa. Este es el denominado bloqueo de fase 4, relacionado con las despolarizaciones espontáneas durante la fase de reposo del potencial de acción provocando una incapacidad para despolarizarse.

5. Consideraciones a la clasificación:

En ocasiones los bloqueo 2:1 o de mayor grado (3:1 y 4:1) han sido tradicionalmente clasificados como BAV tipo II siendo el sitio de ese bloqueo muy difícil de determinar realmente por el ECG de superficie. El hecho de observar un bloqueo tipo I en el mismo paciente que presenta un BAV 2:1 sugiere que el lugar de localización del bloqueo esté probablemente en el nodo AV.

Los datos sobre la anchura del complejo QRS y de la frecuencia del ritmo de escape pueden estar limitados a la hora de la localización del sitio del bloqueo. Aunque un QRS estrecho es más compatible con la localización nodal o intrahisiana y el QRS ancho es más compatible con la localización infrahisiana, el complejo QRS también puede ensancharse en aquellos pacientes que presenten BAV nodal o intrahisiano en los que coexiste a la vez un bloqueo de rama, estando esta asociación descrita con bastante frecuencia en la literatura (entre el 20-50%)^{43,50}.

En presencia del un BAV de tercer grado, la frecuencia del ritmo de escape aporta información sobre la localización anatómica, pero interpretada aisladamente puede estar limitada debido a la superposición que se describe sobretodo entre los 30 y los 50lpm. Así pues, se han descrito frecuencias entre 15- 40lpm para la localización infrahisiana, entre 28-45lpm para la intrahisiana y entre los 30- 55lpm para la nodal⁴⁵.

Finalmente pueden coexistir múltiples niveles de BAV de manera espontánea en el mismo paciente, siendo extraordinariamente difícil poder interpretarlo sin la realización de un estudio invasivo⁵¹.

Las anomalías de la conducción intraventricular incluyen el bloqueo de la rama derecha del haz de His (BRDH) , de la rama izquierda del haz de His (BRIH) o el fascicular o combinaciones de ellos. Se pueden observar con frecuencia en los pacientes ancianos, pero también pueden presentarse en pacientes de menos edad como observación aislada o de forma asociada a una cardiopatía (por ejemplo, la miocardiopatía dilatada). Su incidencia se ha estimado en un 11% en los varones y en un 5% en las mujeres de más de 60 años, según un análisis del estudio de Framingham⁵², y está incrementándose con la edad⁴¹. Estas anomalías de la conducción intraventricular y los bloqueos de ramas del haz pueden deberse a causas reversibles como isquemia (típico del infarto de miocardio en fase aguda) o pueden ser inducidos mecánicamente

tras la cirugía de sustitución de la válvula aórtica (en la mayor parte de los casos) o tras un implante de válvula aórtica percutáneo^{53,54}.

El bloqueo de rama del haz (en especial el BRIH) y el bloqueo bifascicular se asocian sistemáticamente a una mortalidad superior a la de los controles pero algunos trastornos como el bloqueo de rama derecha del haz aislado se consideran benignos⁵⁵. La mayor mortalidad se explica más por la cardiopatía asociada (sobre todo de enfermedad coronaria) que por las anomalías de la conducción^{56,57,58}. Sin embargo, el BRIH puede ser de por sí una causa o un factor agravante de la insuficiencia sistólica ventricular izquierda a causa de la reducción de la función de bombeo producida como consecuencia de la activación eléctrica asincrónica de los ventrículos en el BRIH. Finalmente la incidencia anual de progresión a un BAV avanzado o completo y, por lo tanto, el riesgo de muerte por bradiarritmia son bajos^{59,60,61}.

- **Clínica y diagnóstico:**

El BAV puede ser completamente asintomático en individuos jóvenes y sanos o durante el sueño, pero los pacientes con bradiarritmia sostenida o frecuente a menudo presentan síntomas. La fatiga fácil, la capacidad reducida de ejercicio y los síntomas de la IC son comunes en la bradiarritmia persistente. Los síntomas sutiles pueden ser irritabilidad, lentitud, apatía, incapacidad para concentrarse, déficits de memoria y mareos. Los mareos, el presíncope y el síncope son síntomas comunes con formas severas intermitentes de bradiarritmias y se deben a una disminución repentina en el flujo sanguíneo cerebral⁴¹.

El diagnóstico de bradiarritmia generalmente se realiza a partir de un ECG estándar cuando es persistente, y de un ECG estándar o registros de ECG más prolongados [monitorización ambulatoria o registrador de asa implantable] cuando es intermitente. Se pueden requerir pruebas invasivas

como un estudio electrofisiológico cuando se sospecha una bradicardia pero no está documentada⁴¹.

▪ **Pronóstico:**

La muerte de pacientes con BAV no tratado se debe tanto a la insuficiencia cardíaca debido al bajo rendimiento cardíaco como a la muerte cardíaca súbita secundaria a asistolia prolongada o taquicardia ventricular secundaria a bradicardia. Aunque no hay datos de ensayos clínicos aleatorizados sobre estimulación cardíaca en el BAV, a partir de varios estudios observacionales se puede establecer con claridad que la estimulación cardíaca mejora la supervivencia^{62,63}.

El BAV de primer grado tiene un pronóstico excelente, porque el riesgo de progresión a BAV de tercer grado es extremadamente bajo^{64,65,66}. Existe cierto grado de controversia respecto al pronóstico del BAV de segundo grado tipo I crónico ya que en jóvenes sanos con un anchura del QRS normal, se lo considera un trastorno benigno. En los pacientes de más edad (> 45 años) y en los que presentan un bloqueo de rama asociado, lo que indica una localización infranodal, el pronóstico parece ser peor que el de individuos de iguales edad y sexo, a menos que se implante un marcapasos^{67, 68, 69}.

La evolución natural del BAV de segundo grado tipo II se caracteriza por una tasa elevada de progresión al BAV completo. Estos pacientes presentan una tasa de supervivencia a 5 años significativamente menor a la de los pacientes a los que se ha implantado un marcapasos para un BAV de segundo grado^{70,71}.

Si no se instaura un marcapasos, los pacientes con un BAV completo adquirido tienen muy mal pronóstico, con unas tasas de supervivencia a 1 año de tan sólo un 50-70% (en comparación con una población de control igualada

en cuanto a edad y sexo) después de haber sufrido un síncope a causa de un BAV completo^{55,63,57,72}

- **Tratamiento**

En la situación aguda, se puede tratar el BAV sintomático con fármacos vagolíticos por vía intravenosa, como la atropina, o con catecolaminas como el isoprotenerol, que debe utilizarse con mucha cautela y no administrarse de ninguna manera si el paciente sufre un infarto agudo de miocardio, siendo preferible en estos casos utilizar la estimulación transcutánea o transvenosa transitoria así como en aquellos casos de urgencia inmediata en los que no exista ritmo de escape o este sea muy lento.

El marcapasos cardiaco transitorio y permanente es el tratamiento de elección establecido en la mayoría de los casos de BAV completo sintomático. La indicación depende del tipo y la localización del bloqueo AV, los síntomas, el pronóstico y las enfermedades concomitantes (figura 4).

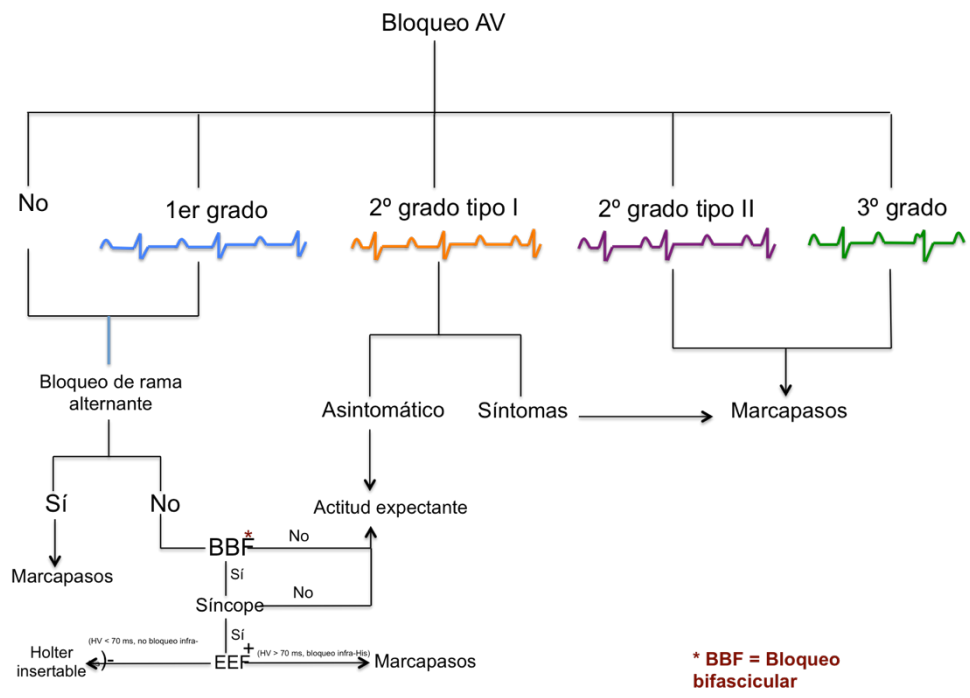


Figura 4: Indicaciones de marcapasos en el BAV.

■ Marcapasoterapia en las bradiarritmias

▪ **Epidemiología:**

La prevalencia de las bradiarritmias que requieren estimulación permanente es actualmente desconocida aunque hay algunos datos aproximados derivados del análisis de grandes bases de datos⁷³.

La tasa de implante de marcapasos en 2005 en Europa era de 829 por millón de habitantes. En 2011 esa tasa subió a 938 por millón de habitantes. En las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2013 hay descrita una gran variabilidad entre los países europeos en cuanto al número de implantaciones de marcapasos. En 2011 Alemania ocupaba el primer país en número de implantes (1291/millón habitantes) e Irlanda el que ocupa la última posición (607/millón habitantes)⁷⁴. España ocupa la decimosegunda posición con una tasa de 765/millón habitantes. Aunque estas tasas medias están calculadas con los datos aportados de los distintos fabricantes de dispositivos e incluyen tanto primoimplantes como recambios, por tanto, pueden no ser exactas⁷⁵.

Además algunas sociedades nacionales europeas de estimulación cardíaca publican las características clínicas y modalidad de estimulación cardíaca de los pacientes tratados con estimulación cardíaca permanente en sus registros, incluida la Sociedad Española de Cardiología a través del informe del Registro Español de Marcapasos. Los últimos datos publicados son del año 2018⁷⁶. Durante ese año se remitieron al Banco Nacional de Datos de Marcapasos 12.148 TEPPM (Tarjeta Europea de Paciente Portador de Marcapasos) de 90 centros implantadores, correspondientes a 12.122 generadores implantados y 26 procedimientos de recambio de electrodos. Ello supone el 31% del total de la actividad realizada, según los datos aportados por la European Confederation of Medical Suppliers Association (Eucomed)⁷⁵.

Así pues según los datos aportados por las compañías proveedoras, en 2018 se implantan en España 38.548 generadores de marcapasos convencionales y 1.320 generadores de TRC-P, lo que supone un total de 39.868. Por lo que según Eucomed, el total de generadores implantados sería de 39.329⁷⁶.

La población en España a 1 de julio de 2018 era de 46.733.038 habitantes (22.914.086 varones y 23.818.952 mujeres), por lo que, considerando la cifra total de marcapasos convencionales implantados, se arroja una tasa de implantes de 825 unidades/millón de habitantes, cifra ligeramente superior a la comunicada por Eucomed (818 unidades/millón)⁷⁶

▪ **Factores demográficos**

La media de edad de los pacientes portadores de marcapasos es 78,3 años, algo mayor la de las mujeres -79,1 frente a 77,8 años-, así como en recambios frente a primoimplantes -80 frente a 78 años-. La década de 80-89 años es la que agrupa al mayor número de implantes (45,1%), seguida de las décadas de 70-79 años (29,9%), 60-69 años (10,6%), 90-99 años (8,9%) y 50-59 años (3,1%). Por debajo de los 50 años el porcentaje de implantes baja considerablemente (2,4%). Destacar que el 0,3% de los pacientes portadores tienen 100 o más años. El implante de marcapasos es mayor en varones (el 59,7 frente al 40,3%), tanto en primoimplantes (el 60,4 frente al 39,6%) como en recambios (el 57 frente al 43%)⁷⁶.

▪ **Síntomas y etiología**

El síntoma predominante en el motivo de implante es el síncope (39%), seguido del mareo (25,9%), la insuficiencia cardiaca (15,9%) la bradicardia (10,9%) y, con menor frecuencia, el implante profiláctico (4,7%), la taquicardia (1,1%), el dolor torácico (0,8%), la muerte súbita recuperada

(0,3%) y la disfunción cerebral (0,3%). Un 1,1% corresponde a síntomas no especificados⁷⁶.

Con respecto a la etiología, la más frecuente sigue siendo la fibrosis del sistema de conducción/etiología desconocida, con el 83%, y con frecuencia mucho menor la iatrogénica tras la ablación, la complicación quirúrgica o medicamentosa (4,9%), la cardiopatía isquémica (3,6%), tras infarto de miocardio (0,6%), las miocardiopatías (1,5%), las valvulopatías (2,5%), el síndrome del seno carotídeo (0,4%), el síncope vasovagal (0,1%), el trasplante (0,2%) y, con menos del 0,1%, las miocarditis y endocarditis⁷⁶.

▪ **Electrocardiograma previo al implante**

La alteración electrocardiográfica mas frecuente es el BAV (59,4%). Dentro de los diferentes tipos, predomina el BAV de tercer grado (36,6%), seguido del BAV de segundo grado (el 15,6%) y, en mucha menor medida, el BAV de primer grado (1,8%). La fibrilación auricular (FA) bloqueada supone el 5,3% de los ECG preimplante. La enfermedad del nódulo sinusal (ENS) es la segunda en frecuencia, presente en el 30,6% de los implantes, y destaca el síndrome bradicardia-taquicardia (6,5%), la ENS acompañada de bradicardia (5,3%), la ENS sin especificar (3,8%) y, con escasa frecuencia, la parada sinoauricular (1,7%) y el bloqueo sinoauricular (0,5%). La FA lenta supone el 12,6% de los ECG. Finalmente, en menor porcentaje se encuentran el bloqueo de rama con un 5,3%⁷⁶.

- **Principios de la bioestimulación eléctrica:**

El mecanismo de acción del tratamiento de las bradiarritmias cardíacas mediante electro-estimulación consiste en impulsos de bajo voltaje, que interacciona con la actividad eléctrica cardíaca, dando lugar a un campo eléctrico resultante que es proporcional a la derivada espacial del voltaje administrado (velocidad local de cambio con respecto a la derivada de la distancia). La respuesta del corazón va a depender del comportamiento activo y pasivo de los canales iónicos así como de las propiedades de las conexiones eléctricas entre las células cardíacas⁷⁷.

A nivel local, para que la estimulación con marcapasos sea efectiva es preciso que el estímulo local sea de suficiente magnitud como para conseguir despolarizar la región miocárdica sobre la que se está aplicando el impulso durante la diástole. Esto desencadena una onda frontal de despolarización capaz de propagarse por sí sola. Este tratamiento por tanto requiere que el estímulo capture durante toda la diástole una región plenamente excitable de miocardio, para después propagarse por todo el miocardio que se encuentre en una situación plenamente excitable, lo que finalmente da lugar a una despolarización celular y la consiguiente contracción mecánica⁷⁷.

■ Bloqueo aurículoventricular en contexto de situaciones potencialmente reversibles

1. Infarto agudo de miocardio:

Las bradiarritmias en el contexto de un infarto agudo de miocardio son frecuentes y se deben a alteraciones en la formación del impulso cardiaco o en su conducción⁷⁸. La bradicardia sinusal es relativamente frecuente y constituye del 30% al 40% de las arritmias asociadas con IAM^{79,80}. El BAV puede desarrollarse en aproximadamente 6 a 12% de los pacientes con IAM⁷⁹. Estas arritmias son especialmente frecuentes dentro de la primera hora del IAM inferior como resultado del aumento de la actividad parasimpática. Entre los pacientes con afectación de la coronaria derecha, el BAV es más frecuente en pacientes con oclusión proximal en comparación con distal de la arteria coronaria derecha⁸¹. En el infarto anterior, el BAV generalmente está relacionado con la extensión de la zona infartada. MacDonald y col. informaron de la aparición de BAV de segundo o tercer grado en el 8,6% de los pacientes con IAM⁸². En su serie los BAV fueron más frecuentes en pacientes con IAM inferior (12.4%) que anterior (4.9%) y en ambos fue un predictor negativo de mortalidad a corto plazo⁸², aunque no a largo plazo⁸³. A pesar de la introducción de nuevas técnicas, como la trombolisis y la intervención coronaria percutánea, la incidencia de trastornos de la conducción intraventricular no se ha modificado significativamente ^{84,85,86}. El tratamiento incluye fármacos como la atropina o un marcapasos cardiaco temporal. Es infrecuente que se necesite un marcapasos cardiaco permanente en el infarto agudo de miocardio, ya que el BAV persistente tras el momento agudo en este contexto es muy poco común ^{85,87}.

2. Trastornos hidro-electrolíticos:

K^+ , Na^+ y Ca^{2+} son los iones principales implicados en la generación y transmisión del impulso eléctrico cardiaco. En circunstancias en las que las concentraciones de K^+ o Ca^{2+} están por encima o por debajo de los rangos de normalidad en el espacio extracelular, la generación y la recuperación de la excitación eléctrica se puede ver alterada, produciéndose cambios en el potencial de acción que pueden determinar la disfunción en el NS y / o el bloqueo de la conducción AV⁸⁸.

La hipopotasemia aumenta el potencial de membrana en reposo, la duración del potencial de acción y del período refractario. También el automatismo. La conducción lenta se atribuye a la hiperpolarización de la membrana y al aumento del umbral de excitación. Aunque rara vez da lugar a bloqueos a nivel del NAV, aunque si tiene efectos a nivel del His Purkinje^{88,89}.

Por su parte la hiperpotasemia aumenta la conductancia de potasio a través de los canales iónicos lo que genera un aumento en la pendiente de las fases 2 y 3 del potencial de acción, acortando el tiempo de repolarización. Estas alteraciones generan ondas T picudas con base estrecha, prolongación del intervalo PR y ensanchamiento del complejo QRS. Las bradiarritmias se observan generalmente a concentraciones de potasio >7 mEq / L. La bradicardia sinusal, que eventualmente progresa a un paro sinusal, y el BAV de segundo y tercer grado, generalmente localizado en el nivel de His-Purkinje, se han descrito en los ECG de pacientes con hiperpotasemia. Aunque estas bradiarritmias son más frecuentes en pacientes con disfunción sinusal previa y / o trastornos de la conducción AV subyacentes, o cuando hay acidosis o hipocalcemia concomitantes.

La hipercalcemia disminuye la duración del potencial de la acción acortando su fase 2. Además, puede retrasar la conducción del impulso, y raramente puede dar lugar a un bloqueo de segundo o tercer grado o disfunción

sinusal⁹⁰. Por su parte la hipocalcemia tiene el efecto contrario aumenta la duración del potencial de acción, alargando su fase 2 y generalmente prolonga el intervalo QT. Hay algunos casos de BAV en neonatos y población pediatría descritos en la literatura, aunque son extremadamente raros⁹¹.

3. Fármacos

Existen un amplio abanico de fármacos que pueden a concentraciones terapéuticas o supratrapéuticas pueden provocar toxicidad a nivel cardiológico en forma de bradiarritmias.

Estos fármacos pueden actuar deprimiendo la función del NS y/o del NAV, ya sea directamente o por un efecto mediado por el sistema nervioso autónomo. Este efecto es muy variable de un sujeto a otro y generalmente, la bradiarritmia inducida por fármacos suele aparecer en pacientes en los que el NS o el NAV presentan cierto grado de disfunción previa⁸⁸.

La mayoría de estos medicamentos son de uso cardiológico, principalmente los utilizados en el tratamiento de las arritmias cardíacas, aunque también hay algunos fármacos de uso no cardiológico como el litio, antimaláricos (cloroquina y derivados), la carbamazepina, inhibidores de la colinesterasa o agentes quimioterápicos⁸⁸.

- **El litio** es un agente utilizado en el trastorno bipolar y la esquizofrenia, y puede tener multitud de efectos adversos a nivel diferentes órganos y aparatos. Sus manifestaciones cardiológicas van desde cambios benignos en el ST y la onda T hasta arritmias graves (fibrilación o flutter auricular, disfunción del NS, BAV, bloqueos de rama, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y asistolia). Los efectos cardíacos del litio se observan en una amplia gama de niveles de litio tanto a nivel terapéutico como tóxico^{92, 93, 94}.

- **Los antimaláricos** son un grupo de fármacos utilizados en el Lupus Eritematoso sistémico y otras enfermedades del tejido conectivo. Pueden producir tanto alteraciones estructurales (hipertrofia ventricular o aumento del tamaño de la aurícula izquierda) como electrocardiográficas. La más frecuente es la prolongación del intervalo QT, pero también puede provocar BAV, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, extrasistólica, flutter o fibrilación auricular⁹⁵. Aunque las tasas de bloqueo auriculoventricular son bastante bajas, hay algunos casos publicados en la literatura⁹⁶. McGhie y cols⁹⁷ reportaron 2,6% de BAV de primer grado (ninguno de segundo o tercer grado), mientras que en la serie de Costedoat-Chalumeau y cols⁹⁸ no se registró ningún caso de BAV.
- **La carbamazepina** es un fármaco antiepiléptico ampliamente utilizado en el tratamiento de convulsiones parciales y generalizadas, para la neuralgia del trigémino, como estabilizador del estado de ánimo y para el tratamiento de los síndromes de dolor neuropático⁹⁹. La carbamazepina puede tener efectos cronotrópicos negativos en el sistema de conducción cardíaca¹⁰⁰. Aunque la taquicardia sinusal es el efecto secundario cardíaco más frecuentemente observado de la carbamazepina, se han notificado casos de bradicardia sinusal, BAV y ritmos de escape de la unión en pacientes debido a la toxicidad por carbamazepina¹⁰¹. Existen dos formas dos tipos de arritmias cardíacas asociadas a la carbamazepina. La primera forma ocurre en pacientes jóvenes sin enfermedad cardíaca preexistente en los que la taquicardia sinusal es común después de una sobredosis de carbamazepina. La

segunda forma ocurre en la mayoría de los casos en mujeres de edad avanzada que desarrollan bradiarritmia o retraso de la conducción auriculoventricular en el contexto de dosis terapéuticas durante largos periodos de tiempo.

- **Los inhibidores de la colinesterasa**, como el donepezilo, galantamina y rivastigmina, son ampliamente utilizados en la enfermedad de Alzheimer. Pueden producir bradicardia sinusal sintomática por sus efectos vagotónicos^{102,103,104} (que se corrigen tras la retirada del fármaco) y se han reportado algunos casos en la literatura de BAV avanzado a dosis terapéuticas, que suele ser reversible tras la suspensión del fármaco^{105,106} aunque un registro de Dunn y cols¹⁰⁷ que incluyó 1762 pacientes no encontró bradiarritmias asociadas a los inhibidores de la colinesterasa.
- **Agentes quimioterápicos:** La cardiotoxicidad se define como el conjunto de ECV derivadas de los tratamientos onco-hematológicos, siendo la disfunción ventricular una de las complicaciones más frecuentes¹⁰⁸ pero también pueden verse afectados el pericardio, el tejido de conducción y vasos coronarios¹⁰⁹. Los taxanos son los agentes que más se han relacionado con el desarrollo de arritmias -hasta en un 25-30% de los casos- especialmente: bradicardia sinusal, BAV (principalmente de primer grado), bloqueo de rama y taquicardia sinusal^{110,111,112}. La talidomida puede generar bradicardia sinusal en un porcentaje que puede llegar al 30% de los pacientes^{109,111,112}. El documento de trabajo de Cardio-Oncología publicado por la Sociedad Española de Cardiología recientemente se recomienda que estas

bradiarritmias sintomáticas se traten de manera similar a la población general, es decir, implantando dispositivos de estimulación si es preciso, y no suspender el quimioterápico causante si este ha demostrado un beneficio en cuanto a la supervivencia¹¹¹.

■ **Fármacos bradicardizantes y antiarrítmicos:**

Se definen así al grupo de fármacos que se usan en cardiología para prevenir o suprimir las arritmias cardíacas, tanto supraventriculares (fundamentalmente fibrilación auricular) como ventriculares. La mayoría de los fármacos antiarrítmicos actúan sobre los canales iónicos pudiendo intervenir a varios niveles. Pueden alterar la estructura del canal, su dinámica o el proceso de activación. A través de estos mecanismos modulan la excitabilidad, el período refractario efectivo, la conducción o la automaticidad anormal. La mayoría de los fármacos que pueden estar relacionados con bradiarritmias son precisamente los antiarrítmicos, aunque según trabajos actuales, a dosis terapéuticas, la mayoría de ellos no causa bradiarritmias de graves si no hay problemas de la conducción subyacentes⁸⁸. A continuación se resumen los más utilizados en la práctica clínica.

○ *Digoxina*

Es un fármaco que se está utilizando desde hace más de 200 años, desde su descubrimiento en 1785 por William Withering, extrayéndola de una planta muy común, la dedalera. La digoxina actúa básicamente mediante 3 mecanismos de acción: hemodinámico, neurohormonal y bradicardizante¹¹³. Actúa sobre todo a través del sistema nervioso autónomo, potenciado el tono vagal- con disminución de la norepinefrina- lo que provoca una ralentización del ritmo de descarga del nodo sinusal, el acortamiento del periodo refractario auricular y prolongación en el nodo aurículoventricular. Sobre His-Purkinje aumenta el automatismo y sobre el músculo ventricular tiene mínimos efectos electrofisiológicos. En corazones denervados, la digoxina manifiesta un efecto relativamente escaso en el nodo aurículo

ventricular y un ligero incremento del periodo refractario auricular¹¹⁴. Su efecto hemodinámico viene derivado de la inhibición de la bomba de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ que provoca un aumento de Na^+ intracelular, que a su vez estimulan mayor entrada de Ca^{2+} al interior de la célula, quedando este Ca^{2+} disponible, lo que aumenta la contractilidad miocárdica¹¹⁵. Su utilización en control de frecuencia en FA está siendo sujeta a debate últimamente, aunque no se han realizado estudios comparativos directos. En un subanálisis del estudio AFFIRM se objetivó un aumento de la mortalidad global inducido por el tratamiento con digoxina¹¹⁶, así como en un estudio observacional reciente publicado por los investigadores del ARISTOTLE¹¹⁷. Algunos metaanálisis también apuntan en esta línea^{118,119} mientras otros afirman que los efectos clínicos de la digoxina sobre la mortalidad por todas las causas, los eventos adversos graves, la calidad de vida, la insuficiencia cardíaca y el accidente cerebrovascular no están claros según la evidencia actual¹²⁰.

A dosis terapéuticas generalmente produce cambios en el ECG, con un leve aumento de PR debido al aumento del tono vagal; la morfología del segmento ST adquiere una morfología típica conocida como “cubeta digitalica”. La onda T puede adquirir una morfología bifásica con una onda inicial negativa y rápida positiva; La onda U también puede estar presente. Estas morfologías específicas y particulares del ECG son derivadas del acortamiento de los periodos refractarios auriculares y ventriculares. El efecto vagotónico a nivel del NAV puede provocar una prolongación del intervalo PR en ritmo sinusal y disminuir la frecuencia de la respuesta ventricular durante la fibrilación o el flutter auricular^{88,120}.

Como ya se ha señalado, el BAV no es una complicación achacable a la digoxina a niveles terapéuticos, aunque sí cuando hay toxicidad digitalica asociada a cifras de digoxinemia elevada ^{88,120,121}. Es un fármaco con un nivel terapéutico de 0,5-2 ng/ml^{123,124}, por lo que su ventana terapéutica (concentración de un fármaco con elevada probabilidad de éxito terapéutico y baja toxicidad) es estrecha, aunque depende del método de medida y puede variar en función de cada individuo, y a menudo en toxicidad crónica solo están ligeramente elevadas más allá del rango terapéutico¹¹⁴.

Los 3 escenarios más comunes en los que se produce la toxicidad digitalica son: (1) ingestión aguda intencional o accidental que conduce a toxicidad aguda, (2) acumulación sistémica secundaria a disfunción hepática o renal, y (3) acumulación sistémica secundaria a una interacción con otros fármacos¹²¹. Además, ciertas condiciones electrolíticas también pueden favorecerla: en toxicidad aguda suele estar presente también la hiperpotasemia, mientras que la toxicidad crónica puede estar acompañada de hipopotasemia e hipomagnesemia¹²¹.

La conducción deprimida es una característica predominante de la toxicidad digital (junto con la ectopia frecuente debido al aumento del automatismo a nivel de las fibras de Purkinje). El bloqueo de la conducción en este contexto puede ser de cualquier grado, aunque Mobitz tipo II se considera raro. Además, la bradicardia sinusal, por aumento del tono vagal, también es frecuente en casos de intoxicación digitalica ^{120,124,125}.

○ *Betabloqueantes*

Actúan sobre los receptores adrenérgicos, inhibiendo el efecto de las catecolaminas. Desde el punto de vista electrofisiológico, enlentecen la conducción a nivel del NAV y prolongan el periodo refractario. Aunque clásicamente se han considerado una causa reversible bradiarritmias, es muy poco frecuente que a dosis terapéuticas, los betabloqueantes sean causantes de bloqueo aurículoventricular salvo que exista una disfunción previa en la conducción del NAV. Ha nivel de la conducción sinoatrial hay estudios experimentales clásicos que muestran que después de las dosis terapéuticas de propranolol en pacientes con síndrome del seno enfermo, agrava la disfunción del nodo sinusal resultado del bloqueo beta y la depresión directa¹²⁶.

Strauss et al¹²⁷. estudiaron a 10 pacientes con disfunción sintomática del nodo sinusal y descubrieron que el propranolol aumentaba la duración promedio del ciclo sinusal, el tiempo de recuperación del nodo sinusal y el tiempo de conducción sinoatrial. Sin embargo, a nivel del NAV no hay estudios experimentales que analicen dicho efecto pero estudios recientes sugieren la hipótesis de si se produce un BAV de alto grado bajo la toma de estos fármacos es porque existe disfunción del NAV subyacente^{128,129}.

○ *Antagonistas de los canales de calcio:*

A diferencia de los betabloqueantes que ejercen su acción mediada por la inhibición de los efectos de las catecolaminas sobre la generación y la conducción de los impulsos, los antagonistas del calcio no dihidropirimidínicos (Verapamilo y Diltiazem) tienen un efecto directo, no mediado neuronalmente, en el nodo sinusal y el NAV. Estos fármacos disminuyen tanto la frecuencia de descarga del nodo sinusal como la conducción a nivel del NAV. A dosis altas pueden ocasionar disminución de la frecuencia cardíaca e incluso BAV de segundo y tercer grado según algunas publicaciones⁸⁸.

Hay muy pocos estudios experimentales que demuestren su efecto directamente sobre la conducción cardíaca^{128,129}. Zipes y cols¹³⁰. en 1974 publicaron un estudio sobre los efectos del Verapamilo a dosis altas en el nodo sinusal y auriculoventricular de perros. Concluyen que los calcioantagonistas deprimen directamente la velocidad de descarga del nodo sinusal y la conducción del nodo AV, y que no tienen efecto sobre el His Purkinje. Sin embargo no hay estudios en humanos a dosis terapéuticas y algunos estudios observacionales sugieren que en los BAV bajo tratamiento con estos fármacos a dosis estándar, puede haber un trastorno de la conducción subyacente¹²⁸.

○ *Flecainida y Propafenona*

Son fármacos antiarrítmicos de clase 1C. Su mecanismo de acción antiarrítmica deriva de la reducción la entrada de iones de sodio en las células del músculo cardíaco que conduce a una disminución de la excitabilidad de las células. Además, derivado de este mecanismo tienen un efecto depresor directo sobre la conducción. Tienen poco

efecto en el nodo sinusal pero si prolonga el tiempo de conducción en el nodo aurículoventricular y también en el tiempo de conducción del sistema His-Purkinje. No obstante, su toxicidad mas estudiada es la proarrítmica en términos de taquiarrítmias^{131,132,133}, sin embargo, también puede ocasionar bradiarritmias importantes derivadas de su prolongación sobre el tiempo de conducción del nodo AV y del His-Purkinje, aunque este aspecto está mucho menos estudiado. En un pequeño estudio de Alboni y cols¹³⁴. la propafenona prolongó significativamente el período refractario efectivo y el período refractario funcional de la aurícula, así como los intervalos AH, HV y QRS, el período refractario funcional del nodo A-V, el período refractario relativo del sistema His-Purkinje y el período refractario efectivo ventricular. Cabe destacar que la propafenona por su efecto clase II, puede tener mas efecto potencial para generar bradiarritmias sintomáticas que la flecainida⁸⁸.

- *Amiodarona*

Prolonga el potencial de acción y la refractariedad de todos los miocitos cardíacos con un efecto neuronal directo. A dosis terapéuticas normales, disminuye la conducción a través de la nodo aurículoventricular y disminuye la velocidad de nodo sinusal. En el caso de disfunción SN subyacente o trastornos de la conducción AV, la amiodarona puede causar bloqueo AV de segundo y tercer grado y así como agravar la disfunción sinusal⁸⁸. Hoffman y cols.¹³⁵ investigaron el efecto de la amiodarona sobre las bradiarritmias. De 70 pacientes incluidos, en 25 había algún trastorno de conducción preexistentes (BAV de primer grado, BRDH o algún grado de

disfunción sinusal). La amiodarona causó bradicardia sintomática en 6 de los 25 pacientes que tenían algún trastorno de la conducción previo (progresión del BAV de primer grado a segundo o tercer grado; bloqueo sinusal intermitente o bloqueo sinotrial en los 3 casos con disfunción del nodo sinusal previa). Sin embargo de los 45 pacientes que no tenían trastornos de conducción antes de la administración de amiodarona ninguno desarrolló bradiarritmia sintomática. Concluyen que los pacientes con trastornos de conducción preexistentes tienen un riesgo sustancial de desarrollar bradicardia sintomática bajo la terapia con amiodarona, con una incidencia del 24%.

- *Ivabradina*

Es un inhibidor selectivo del canal If, con una corriente interna mixta de sodio y potasio, presente en el nodo sinoauricular y que interviene en la despolarización diastólica lenta del corriente de marcapasos^{136,137}. Debido su efecto sobre el nodo sinusal puede ocasionar bradicardia sinusal sintomática. Sus efectos sobre el nodo aurículoventricular están menos claros y se han publicado recientemente algunos artículos sobre sus efectos en la estrategia de control de frecuencia en fibrilación auricular^{138,139,140} aunque han generado cierta controversia¹⁴¹. Según estos autores¹³⁸ puede haber también cierta concentración de canales If a nivel del nodo AV y de ahí su efecto frenador sobre la respuesta ventricular en fibrilación auricular, no obstante hasta el momento no se ha publicado ningún caso de BAV asociado al uso en exclusiva de ivabradina.

La siguiente tabla recoge, a modo de resumen, la clasificación mas ampliamente extendida y la mas utilizada, la de Singh – Vaughan Williams¹⁴² que clasificó los fármacos antiarritmicos en cuatro clases:

- Bloqueadores de los canales de Na⁺ (Clase I)
- Antagonistas de los adrenérgicos beta (Clase II)
- Fármacos que bloquean predominantemente los canales de K⁺ y prolongan la duración del potencial de acción cardíaco sin afectar la conducción intracardíaca (Clase III)
- Bloqueadores de canales de Ca²⁺ de tipo L no dihidropiridínicos (Clase IV).

Esta clasificación presenta algunos problemas como puede ser que mezcla efectos bloqueantes de canales y receptores con la modificación de la duración del potencial de acción. No refleja que el aumento de una determinada corriente iónica pueda ejercer efectos antiarrítmicos, ni tampoco que pueda haber bloqueo/estimulación de otros receptores distintos de los B-adrenérgicos. Esto último implica que diversos fármacos muy utilizados con actividad antiarrítmica demostrada como digoxina, adenosina, atropina, o bloqueantes a-adrenérgicos, por ejemplo, no fuesen incluidos^{142,143}.

En la tabla 1 se reflejan los principales fármacos antiarrítmicos comercializados en España, describiéndose a modo de resumen su mecanismo de acción, principales características electrofisiológicas y sus indicaciones clínicas principales en la actualidad¹⁴³⁻²³⁴.

Tabla 1: Fármacos antiarrítmicos según la clasificación de Vaughan Williams

CLASE	FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	CARACTERÍSTICAS	USOS PRINCIPALES	
IA	Quinidina	-Canales Na ⁺ rápidos (I _{kr} , I _{to}), menor sobre canales de Ca ²⁺ entrada lenta (I _{ks}) y sobre la corriente de K sensible a trifosfato de adenosina (I _{kATP}). -Prolonga la repolarización bloqueando I _{kr} (dependencia inversa de uso) y potenciando la corriente tardía de Na ⁺ .	-Deprime el automatismo del nodo sinusal y suprime la actividad automática del sistema de His-Purkinje. -No disminuye, la frecuencia sinusal y en pacientes con flúter o FA, puede acelerar la conducción a través del nodo AV -Efecto anticolinérgico y estimulación simpática.	-Extrasistolia supraventricular -Taquiarritmia -Sd. Brugada -QT corto	
	Procainamida	-Predominio sobre estado inactivo del canal Na ⁺ , bloqueando también el canal K ⁺ I _{kr} e I _{kATP} . -Prolonga mas el periodo refractario efectivo que la duración del potencial de acción evitando la reentrada	-Similar a quinidina sobre automatismo, conducción, excitabilidad y reactividad de la membrana. -Menos efecto anticolinérgico que otros fármacos IA. -Propiedades del grupo III	-Cardioversión -Wolf-Parkinson-White -Evaluar el infarto -TVMS	
	Disopiramida	-Bloqueo de la I _{Na} dependiente del uso. -Bloqueo de la I _{kr} no dependiente de uso -No afecta a los potenciales de acción del Ca ⁺ .	-Tiene propiedades anticolinérgicas e inotrópicas negativas más acentuadas que otros fármacos IA. -Prolonga los periodos refractarios auricular y ventricular. -Efecto sobre conducción y periodo refractario del nodo AV no uniforme	-Extrasistolia -TV sostenida -MCH obstruido	
IB	Bloqueantes de canales de Na ⁺	Lidocaina	-Alta afinidad por el estado abierto del canal de I _{Na} y a veces inactivado. -Reduce o acortan el potencial de acción.	-No afecta al automatismo del nodo sinusal -Deprime las despolarizaciones tanto precoces como tardías en las fibras de Purkinje.	-Arritmias ventriculares -a síndrome coronario
		Mexiletina	-Alta afinidad por el estado abierto del canal de I _{Na} y a veces inactivado. -Reduce o acortan el potencial de acción.	-Prolonga el tiempo de recuperación del nodo sinusal si enfermedad previa. -No afecta a la conducción por el nodo AV -Raro que afecte a la conducción por el His-Purkinje	- QT largo -relacionado con el gen SCN5A.
IC	Bloqueantes de canales de Na ⁺	Flecainida	-Elevada afinidad por el estado activo del canal de Na ⁺ prolongando su reactivación. -Marcado efecto depresor sobre el canal rápido de Na ⁺ dependiente del uso Nav1.5 (dependiente de voltaje). -Reduce la velocidad de conducción y deprime excitabilidad -A concentraciones altas inhibe el canal lento de Ca ²⁺	-A nivel de las fibras Purkinje acorta su potencial de acción, en el músculo cardiaco ventricular lo prolonga. -Prolonga el tiempo de conducción en aurículas, ventrículos, nodo AV y His-Purkinje pero no en el nodo sinusal normal. -No efecto betabloqueante.	-Cardioversión -cardiopatía esencial -Extrasistolia -TV catecolaminérgica
		Propafenona	-Inhibe la I _{Na} y reduce la velocidad de conducción y deprime excitabilidad. -Es capaz de inhibir diversas corrientes de salida de K ⁺ y la I _{Ca} . -Se ha postulado que bloquea los receptores beta 1 adrenérgicos cardiacos.	- ↓ la frecuencia sinusal y suprime el automatismo del His-Purkinje, automatismo anormal y actividad desencadenada. -Acorta la duración del potencial de acción y del periodo refractario de las fibras de Purkinje. -Prolonga el PR y el periodo refractario del nodo AV y de las VAc	-Cardioversión -cardiopatía esencial -Extrasistolia

II	Bloqueantes de los receptores B-adrenérgicos	Atenolol Carvedilol Esmolol Propranolol Metoprolol	<p>-Antagonismo competitivo y reversible de los efectos de la estimulación β-adrenérgica.</p> <p>-Aplanan la pendiente de la fase 4 de lenta despolarización diastólica de las células automáticas.</p> <p>-Se clasifican en dos grupos: no selectivos -que son los que producen un bloqueo competitivo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 -, y β_1 selectivos.</p> <p>-Algunos tienen actividad vasodilatadora periférica mediada por: bloqueo del adrenoceptor α_1, agonismo al receptor β_2-adrenérgico o mediante mecanismos independientes del bloqueo del receptor adrenérgico</p>	<p>-<u>Miocardio sano</u>: deprimen muy poca la excitabilidad, la velocidad de conducción o los períodos refractarios auriculares y ventriculares. Al comienzo acortan la duración del potencial de acción auricular o ventricular, pero en tratamientos crónicos lo prolongan. A la altura del nodo AV deprimen la velocidad de conducción y prolongan el período refractario.</p> <p>- <u>Miocardio isquémico</u>: prolongan de forma homogénea la duración del potencial de acción y de los períodos refractarios ventriculares. Deprimen la excitabilidad y la velocidad de conducción aumentando el umbral de fibrilación ventricular. Suprimen los potenciales de acción calcio-dependientes provocados por las catecolaminas.</p>	<p>-Taquicardias supraventriculares</p> <p>-Extrasístolas</p> <p>-Taquicardia</p> <p>-Control de fr</p> <p>-MCH</p> <p>-Canalopatías</p> <p>-Arritmias relacionadas adrenérgica (S</p>
III	Bloqueantes de los canales de K⁺	Amiodarona Sotalol Dronedarona	<p>-Bloquea las corrientes de salida de K⁺. Además inhibe la I_{Na} (grupo I) y la I_{Ca} (grupo IV) y a altas dosis bloquea de forma no competitiva los receptores adrenérgicos alfa y beta (grupo II)</p> <p>-En administración aguda inhibe los canales de sodio de membrana inactivados y disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardiaca</p> <p>-Bloqueante b-adrenérgico no selectivo que bloquea la I_{Kr} (grupos II y III).</p> <p>-No actúa sobre la I_{Na}, no tiene acción sobre la excitabilidad ni la velocidad de conducción en la aurícula ni en el ventrículo</p> <p>-Bloqueante multicanal que inhibe las corrientes de K⁺ (incluyendo I_K (ACh), I_{Kur}, I_{Kr}, I_{Ks}).</p> <p>-Bloquea la I_{Na} rápida de forma dependiente de la frecuencia (grupo I).</p> <p>-Antagonista α- y β-adrenérgico (grupo II).</p> <p>-Bloquea los canales Ca²⁺ tipo L (grupo IV)</p>	<p>-Prolonga la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo de manera uniforme sin afectar al potencial de membrana en reposo (dificulta reentrada)</p> <p>-A largo plazo aumenta la refractariedad auricular, auriculoventricular, His-Purkinje y ventricular, la duración del ciclo sinusal y el intervalo QT, y disminuye moderadamente la conducción intracardiaca.</p> <p>-Reduce ligeramente la frecuencia sinusal y suprime el automatismo anormal provocado por catecolaminas en células isquémicas despolarizadas.</p> <p>-Puede aumentar la amplitud de los pospotenciales tardíos.</p> <p>-Prolonga la duración del potencial de acción y del período refractario auricular, ventricular y del nodo AV,</p> <p>-Prolonga el potencial de acción y los períodos refractarios.</p> <p>-Ralentiza la conducción eléctrica.</p>	<p>-Taquiarritmias supraventriculares</p> <p>-Especialmente FV asociada a coronaria</p> <p>- Conversión de taquicardias (paroxísticas, auriculares)</p> <p>-Taquiarritmias</p> <p>-Facilitar la FA o el flutter ritmo sinusal reciente)</p>
IV	Antagonistas de los canales de Ca²⁺	Verapamilo Diltiazem	<p>-Bloquean el canal de Ca²⁺ tipo L y reducen la I_{CaL}</p> <p>-Gran afinidad por los estados activo y/o inactivo, el bloqueo de la I_{Ca} aumenta con la frecuencia de estimulación.</p> <p>-Aplanan la pendiente de la fase 4 de lenta despolarización diastólica de las células automáticas.</p>	<p>-Suprimen el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos o tardíos.</p> <p>-En el nodo AV prolonga el tiempo de conducción, y alarga los períodos refractarios anterógrado y retrogrado, siendo verapamilo más potente que diltiazem</p>	<p>-Taquicardias</p> <p>-Control de la flutter.</p> <p>-Verapamilo ventriculares estructural as</p>

En la práctica clínica habitual el BAV se presenta con frecuencia asociado a la toma de fármacos bradicardizantes ya que el uso de betabloqueantes, antagonistas del calcio y digoxina está muy extendido. Cuando el BAV se produce en este contexto es difícil discernir si los fármacos son causa per se o existe un trastorno de la conducción subyacente.

La evidencia actual es escasa y hasta ahora se consideraba reversible el BAV sintomático de segundo grado tipo II, 2:1, de tercer grado o FA bloqueada bajo tratamiento con fármacos bradicardizantes a dosis terapéuticas. Por tanto, estos pacientes no tienen indicación de marcapasos definitivo si recuperan la conducción tras la suspensión del fármaco⁸¹. Sin embargo, algunos estudios que analizan la evolución de estos pacientes apuntan a que su pronóstico no es tan benigno como hasta ahora se ha estimado y que existe una tasa considerable de recurrencias de BAV^{128,129}. Las guías europeas de estimulación no tienen una recomendación específica para esta circunstancia particular, aunque las guías americanas²³⁵ más recientes, si recogen este supuesto. Tanto en el ámbito cardiológico como en emergencias existe cierta controversia sobre el correcto manejo de estos pacientes.

Realizar un estudio en este grupo de pacientes nos permitiría conocer su evolución y la necesidad de implante de marcapasos en el seguimiento y sería útil para avanzar en el conocimiento de los BAV y el efecto de los fármacos bradicardizantes y antiarrítmicos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

La tasa de implante de marcapasos definitivo a corto y medio plazo en los pacientes que acuden a Urgencias con BAV Mobitz II, 2:1, completo o FA bloqueada bajo tratamiento con fármacos bradicardizantes es alta debido a la persistencia o recurrencia del bloqueo a pesar de a suspensión del fármaco.

Objetivo:

- **Principal:** Analizar la necesidad de implante de marcapasos a corto y medio plazo en una serie consecutiva de pacientes que acuden a dos servicios de Urgencias por BAV Mobitz II, 2:1, completo o FA bloqueada y síntomas asociados al BAV en el contexto de toma de fármacos bradicardizantes.

- Secundarios

- Identificar las posibles variables que ayuden a predecir la necesidad de implante de marcapasos, en el momento agudo por persistencia del BAV, o durante el seguimiento por recurrencia del mismo.
- Evaluar los efectos clínicos en forma de mortalidad, recurrencia de síncope o traumatismo en función del implante o no de marcapasos.

MATERIAL Y MÉTODOS

■ Población y diseño del estudio

Estudio observacional de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes que consultaron de manera consecutiva en los Servicios de Urgencias de 2 centros hospitalarios entre enero de 2012 y diciembre de 2015. Se recogieron todos aquellos pacientes que tras su estancia en Urgencias fueron dados de alta con los códigos de la CIE 10²³⁶: 426.0 Bloqueo aurículo-ventricular completo, 426.1 Bloqueo aurículo-ventricular y bloqueo aurículo-ventricular no especificado , 426.6 Bloqueo cardiaco, 426.9 Trastornos de conducción no especificado, 427.8 Otras disritmias cardiacas especificadas, 427.9 Disritmia cardiaca no especificada, 780.2 Síncope y colapso.

Entre los pacientes identificados se seleccionaron aquellos que cumplían los siguientes criterios:

- Diagnóstico de BAV de tercer grado en ritmo sinusal o fibrilación auricular, o bien de segundo grado tipo Mobitz 2 o bloqueo 2:1 en pacientes en ritmo sinusal.
- Tratamiento con alguno de los siguientes bradicardizantes: betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropirimidínicos o digoxina.

Los pacientes debían cumplir ambos criterios. Los antiarrítmicos IC y amiodarona se incluyeron como medicación concomitante, es decir, como segundo fármaco añadido a betabloqueantes, calcioantagonistas o digoxina.

Se excluyeron los pacientes que presentasen alguna de las siguientes características:

- Evidencia de síndrome coronario agudo
- Potasemia superior a 6,5mEq/l
- Digoxinemia superior a 2 ng/ml
- Bloqueo AV secundario a ablación por radiofrecuencia
- Imposibilidad clínica para la discontinuación del fármaco.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Local. Al tratarse de un estudio retrospectivo y sin modificación alguna de la práctica clínica no se solicitó de forma expresa el consentimiento de los pacientes para el tratamiento de los datos

■ Protocolo del estudio

Flujo de pacientes

Se dividió la muestra en dos grupos en función de que se resolviera o no el BAV tras un período de lavado de 48 horas del fármaco bradicardizante, eligiendo este margen de tiempo por ser similar a lo publicado hasta el momento en artículos que han analizado hipótesis similares¹²⁸ y porque abarca el periodo de semi-vida media⁹³ de los fármacos bradicardizantes analizados.

- El *Grupo 1* está formado por aquellos pacientes en los que persistió el BAV a pesar de la suspensión del fármaco y se implantó un marcapasos definitivo en el momento agudo.
- El *Grupo 2* está formado por aquellos pacientes en los que el BAV se resolvió tras la suspensión del fármaco y fueron dados de alta de Urgencias sin implante de marcapasos. Se divide en dos subgrupos: *Grupo 2A* compuesto por aquellos pacientes con recurrencia del BAV

e implante de marcapasos a los 3 años de seguimiento y *Grupo 2B* formado por aquellos pacientes que no recurren.

VARIABLES ANALIZADAS:

a) Variables clínicas:

- Variables demográficas: Edad en años y sexo.
- Factores de riesgo cardiovascular: Se recogieron de los antecedentes personales previos en su historia clínica tanto de atención primaria como especializada.
 - Hipertensión arterial: se define hipertensión arterial (HTA) como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg medidas en consulta²³⁷
 - Diabetes mellitus: Se definió diabetes *mellitus* (DM) cuando se registra al menos en dos ocasiones una glucemia plasmática es superior a 126mg/dl en ayunas o una glucemia plasmática superior a 200mg/dl tras sobrecarga oral de glucosa de 75mg, o bien si es superior a 200mg/dl en cualquier momento del día con síntomas de DM. En las ultimo documento de la ADA se añadió también la hemoglobina glicosilada (HbA1c) $>6,5\%$ (que añadida a uno de los criterios clásicos, incluso en la misma analítica, también es diagnostico de DM)²³⁸.
 - Dislipemia: De acuerdo con las recomendaciones de la Joint European²³⁹, la

dislipemia se diagnostica cuando los pacientes tienen un colesterol total superior a 190mg/dl, LDL superior a 115mg/dl, HDL inferior a 40mg/dl en hombres y 46mg/dl en mujeres o triglicéridos superior a 150mg/dl.

- Cardiopatía: Se recogieron los antecedentes de cardiopatía isquémica, valvular o disfunción ventricular izquierda con FEVI<55% de cualquier etiología.
- Síntomas asociados a la bradiarritmia: Se dividieron en cuatro categorías
 - Sincope: definido como una pérdida transitoria de conciencia que cursa con recuperación espontánea y sin secuelas que se debe a una hipoperfusión cerebral general y transitoria²⁴⁰
 - Presincope: Se denomina presíncope a la sensación de pérdida de conocimiento inminente sin que este llegue a producirse²⁴¹.
 - Síntomas cardinales de insuficiencia cardíaca: Según la definición de Braunwald²⁴², insuficiencia cardíaca es aquella situación fisiopatológica en la que el corazón es incapaz de bombear sangre a un ritmo adecuado a los requerimientos metabólicos tisulares, o en que sólo es capaz de hacerlo con una presión de llenado elevada. Los síntomas mas típicos son la disnea, la ortopnea, la disnea paroxística

nocturna, los edemas en extremidades inferiores y la tolerancia al ejercicio disminuida²⁴³

- Decaimiento: Dentro de esta categoría se recogieron todos aquellos síntomas mas inespecíficos que pueden estar asociados a bradiarritmias como son la debilidad, el cansancio, la astenia, mareo no especificado, confusión o malestar general. Se optó por esta categoría que incluye un amplio abanico de síntomas relacionados con el bajo gasto y la hipoperfusión cerebral derivada en ocasiones de las bradiarritmias. La población de este estudio es en su mayoría anciana y a veces pueden verbalizar sus síntomas de manera genérica y poco específica.

b) Variables analíticas:

- Valores de concentración de potasemia: Se recogieron los datos analíticos de la concentración de potasio sérico (K^+) en mEq/dl, registrados en la analítica de Urgencias.
- Función renal: la función renal se analizó mediante la recogida de las cifras de creatinina sérica (cr) en mg/dl en la analítica de Urgencias.

c) Variables electrocardiográficas:

- Tipo de Bloqueo auriculoventricular:
 - Bloqueo auriculoventricular Mobitz 2: Una onda p súbitamente no es conducida al ventrículo, sin que haya una alteración previa en

el tiempo de conducción del latido precedente
38,39

- Bloqueo auriculoventricular 2:1: Este bloqueo se caracteriza porque se identifica un solo intervalo PR antes de la onda P bloqueada de manera que en ECG se traduce en que una P conduce al ventrículo y otra no⁴⁰.
 - Bloqueo auriculoventricular de tercer grado: También conocido como bloqueo auriculoventricular completo y se produce cuando no se conduce la actividad auricular a los ventrículos^{43,44}. En el ECG se puede observar como disociación aurículo-ventricular completa.
 - Fibrilación auricular y bloqueo auriculoventricular completo. Cuando el paciente presentase un bloqueo auricular completo, siendo su ritmo de base una fibrilación auricular, de tal manera que no se objetiva actividad auricular organizada en el ECG y ritmo de escape ventricular es regular y está disociado.
-
- Frecuencia cardíaca: Se recogió la frecuencia cardíaca en latidos por minuto que reflejaba el electrocardiograma.
 - Anchura del QRS: Se recogió el QRS como variable dicotómica. QRS ancho cuando la duración del QRS era

igual o superior a 120ms o QRS estrecho si era menor de 120ms⁵⁵.

d) Variables farmacológicas:

- Fármaco bradicardizante: Se registraron los siguientes fármacos:
 - Betabloqueantes: Bisoprolol, Carvedilol, Atenolol, Nebivolol, Propanolol y Timolol.
 - Antagonistas del Calcio no Dihidropirimidínicos: Verapamilo y Diltiazem.
 - Digitálicos: Digoxina y Metildigoxina.
- Dosis del fármaco: Se registraron acumuladas en 24h.
- Antiarrítmico clase IC o III:
 - Grupo IC: Flecainida y propafenona
 - Grupo III: Amiodarona y sotalol.Otros antiarrítmicos son de uso hospitalario, generalmente intravenoso y en contextos de paciente agudo (tormentas arrítmicas) por tanto no se incluyeron en el diseño del estudio al no ser estar indicado su uso en el contexto ambulatorio crónico salvo casos excepcionales.
- Valores de digoxinemia en ng/dl.

Seguimiento

Se realizó seguimiento por dos cardiólogos, empleando un protocolo común en ambos centros hospitalarios. El protocolo fue igual en todos los pacientes y para el mismo se utilizó el sistema la historia de salud única digital del Servicio Andaluz de Salud, la Historia Clínica hospitalaria, de su centro de

salud y llamadas telefónicas centralizadas. Se recogieron las siguientes variables en el seguimiento

- Recurrencia de bradiarritmia: Se consideró recurrencia como nueva visita a Urgencias con síntomas asociados a la bradicardia y con la documentación electrocardiográfica de BAV (Bloqueo de segundo grado tipo II, bloqueo 2:1, bloqueo AV completo o FA bloqueada), tras la suspensión de la medicación bradicardizante y antiaritmica.
- Traumatismo: se consideró traumatismo aquel que ocasionara una consulta en Urgencias hospitalarias, tanto a nivel de tronco y extremidades como traumatismos craneoencefálicos.
- Necesidad de implante de marcapasos a los 3 años de seguimiento.
- Síncope
- Muerte

Si bien se completó el máximo seguimiento posible a todos los pacientes, de cara al análisis estadístico se realizó un corte a los 3 años de seguimiento para evaluar las variables relacionadas con la indicación de marcapasos a los 3 años y homogeneizar los seguimientos.

Igualmente, para analizar los traumatismos en el seguimiento y la mortalidad se puso un punto de corte a los 3 años. Este punto de corte de 3 años se escogió por ser el seguimiento máximo que habían podido completar los pacientes más tardíamente incluidos, en 2015.

■ **Análisis estadístico**

Para el análisis de variables cualitativas se empleo el test de Chi Cuadrado, las variables continuas se analizaron con la U de Man Whitney y fueron expresadas como mediana y percentil 25 y 75. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0.05.

Se realizó un análisis multivariable con regresión logística para predecir la necesidad de marcapasos a los 3 años de en el que se incluyeron aquellas variables asociadas a la persistencia y recurrencia del bloqueo AV en el análisis univariable con una p inferior a 0.20, aplicando el método de pasos sucesivos y eliminando del modelo aquellas con una p superior a 0.05.

Posteriormente se analizó el área bajo la curva ROC del modelo de regresión logística para la predicción de necesidad de marcapasos a los 3 años, incluyendo solo aquellas variables asociadas de manera estadísticamente significativa con la necesidad de marcapasos a los 3 años en el análisis multivariable.

Se calculó el valor de sensibilidad y especificidad para dicho modelo analizando los diferentes puntos de corte seleccionando el que mejor resultado ofreciese.

Los datos fueron analizados empleando el paquete estadístico SPSS 22.0.

RESULTADOS

De los 152 pacientes que consultaron en urgencias con BAV Mobitz 2, 2:1, completo (incluidos FA bloqueada) mientras tomaban FBZ, se estudió a 127 que reunían los criterios de inclusión y se excluyó a 25 pacientes (por síndrome coronario agudo [n = 12], imposibilidad clínica de suspender el fármaco [n = 7], digoxinemia > 2 ng/ml [n = 4] y potasemia \geq 6,5 mEq/l [n = 2]).

De los 127 pacientes finalmente incluidos (edad, 79 [71-83] años; el 50,4% varones), en el 52,8% (n = 67) persistió el bloqueo tras la retirada de los FBZ (grupo 1) y el resto (n = 60) recuperó la conducción auriculoventricular y recibió el alta sin implante de marcapasos (grupo 2). La figura 5 representa el diagrama de flujo de los pacientes en el estudio.

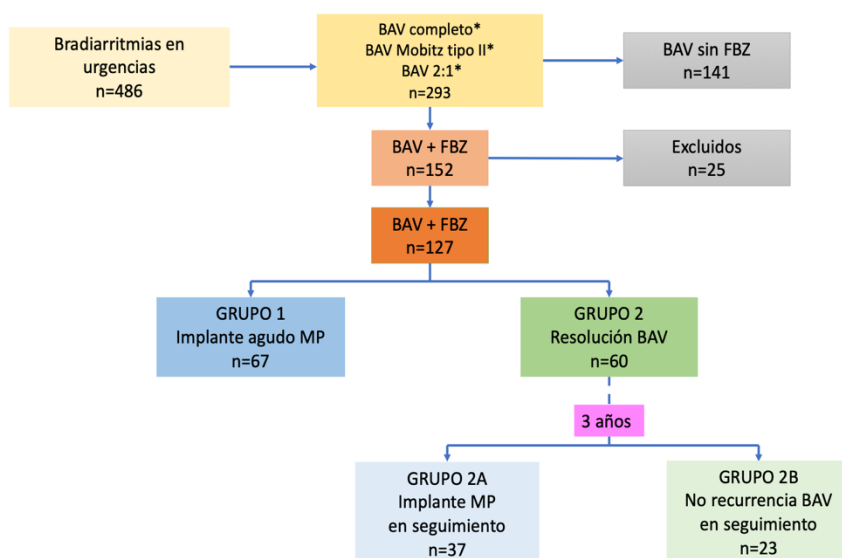


Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes.

*BAV completo, BAV Mobitz tipo II, BAV 2:1 → en adelante en el diagrama BAV. BAV: Bloqueo auriculoventricular, FBZ: fármacos bradicardizantes, MP: marcapasos

En el total de la muestra, 107 pacientes (84,36 %) precisaron implante de marcapasos en el momento agudo o durante el seguimiento pese a la suspensión del fármaco; 104 precisaron implante de marcapasos a los 3 años de seguimiento (grupos 1 y 2 A) y solo en 23 (18,1%) el BAV se resolvió y no recurrió durante el seguimiento, tras la suspensión de fármacos (grupo 2 B) (figura 4). La mediana de tiempo hasta la recurrencia del BAV fue de 65 [12-201] días.

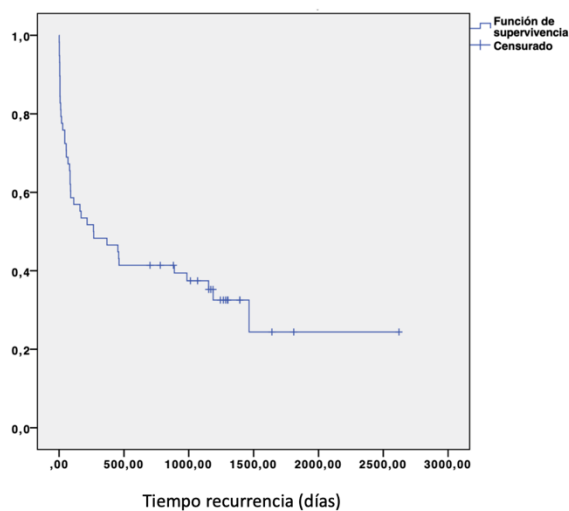


Figura 6: Curva de supervivencia para la recurrencia del BAV entre los pacientes del Grupo 2.

- **Características basales y análisis univariable: variables relacionadas con la necesidad de implante agudo de marcapasos.**

En la tabla 2 se analizan las características basales de los pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, valores de creatinina sérica o presencia de cardiopatía previa.

La recuperación de la conducción auriculoventricular fue más frecuente en los pacientes que tomaban 2 fármacos bradicardizantes, especialmente cuando uno de ellos era la digoxina, cuando tenían QRS estrecho, una frecuencia cardíaca más elevada o fibrilación auricular. Cabe destacar que todos los pacientes en tratamiento con 2 fármacos presentaban fibrilación auricular.

Tabla 2. Características de los pacientes según persista (grupo 1) o no persista el BAV en la visita a urgencias (grupo 2)

	Total (n = 127)	Grupo 1 [Persistencia de BAV (n = 67)]	Grupo 2 [Sin persistencia de BAV (n = 60)]	p
<i>Varones</i>	64 (50,4%)	36 (53,7%)	28 (46,7%)	0,427
<i>Edad (años)</i>	79 [71-83]	79 [70-83]	78 [71-83]	0,179
<i>Modo de presentación</i>				0,302
Síncope	45 (35,4%)	24 (35,8%)	21 (35,0%)	
Presíncope	37 (29,1%)	18 (26,9%)	19 (31,7%)	
Astenia	16 (12,6%)	6 (8,9%)	10 (16,7%)	
Insuficiencia cardiaca	29 (22,8%)	19 (28,4%)	10 (16,7%)	
<i>Frecuencia cardiaca durante el BAV (lpm)</i>	35 [30-40]	35 [30-40]	36 [32-40]	0,100
<i>Creatinina</i>	1,1 [0,8-1,6]	1,1 [0,8-1,4]	1,1 [0,9-1,6]	0,434
<i>Intervalo QRS</i>	120 [110-140]	130 [110-140]	115 [100-140]	0,110
<i>Intervalo PR</i>	210 [180-240]	220 [180-240]	200 [160-240]	0,523
<i>QRS ancho</i>	70 (55,1%)	42 (62,7%)	28 (46,7%)	0,070
<i>Cardiopatía</i>	58 (45,7%)	29 (43,3%)	29 (48,3%)	0,568
Cardiopatía isquémica	36 (28,3%)	21 (31,3%)	15 (25,0%)	
Otras	26 (20,5%)	11 (16,4%)	15 (25,0%)	
<i>Fibrilación auricular</i>	41 (32,3%)	16 (23,9%)	25 (41,7%)	0,032
<i>Hipertensión arterial</i>	108 (85,0%)	58 (86,6%)	50 (83,3%)	0,610
<i>Diabetes mellitus</i>	70 (55,1%)	40 (59,7%)	30,0 (50,0%)	0,272
<i>Bloqueadores beta</i>	99 (78,0%)	52 (77,6%)	47 (78,3%)	0,922
<i>Antagonista del calcio</i>	23 (18,1%)	13 (19,4%)	10 (16,7%)	0,689
<i>Digoxina</i>	15 (11,8%)	4 (6,0%)	11 (18,3%)	0,051
<i>Flecainida</i>	5 (3,9%)	2 (3,0%)	3 (5,0%)	0,666
<i>Amiodarona</i>	6 (4,8%)	2 (3,0%)	4 (6,7%)	0,420
<i>Antiarrítmicos</i>	11(8,6%)	4 (6,0%)	7 (11,7%)	0,347
<i>2 fármacos ^a</i>	22 (17,3%)	6 (9,0%)	16 (26,7%)	0,008

BAV: bloqueo auriculoventricular. Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

a Los pacientes con 2 fármacos estaban en tratamiento con digoxina o antiarrítmicos + bloqueadores beta o antagonista del calcio.

▪ **Mortalidad y eventos en el seguimiento**

Respecto a la mortalidad a los 3 años (figura 7), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el Grupo 1 (implante agudo de marcapasos por persistencia del BAV) y el Grupo 2 (recuperación de la conducción aurículoventricular tras la suspensión del FBZ), 15 (22,3%) vs 10 (16,6%); $p= 0,412$.

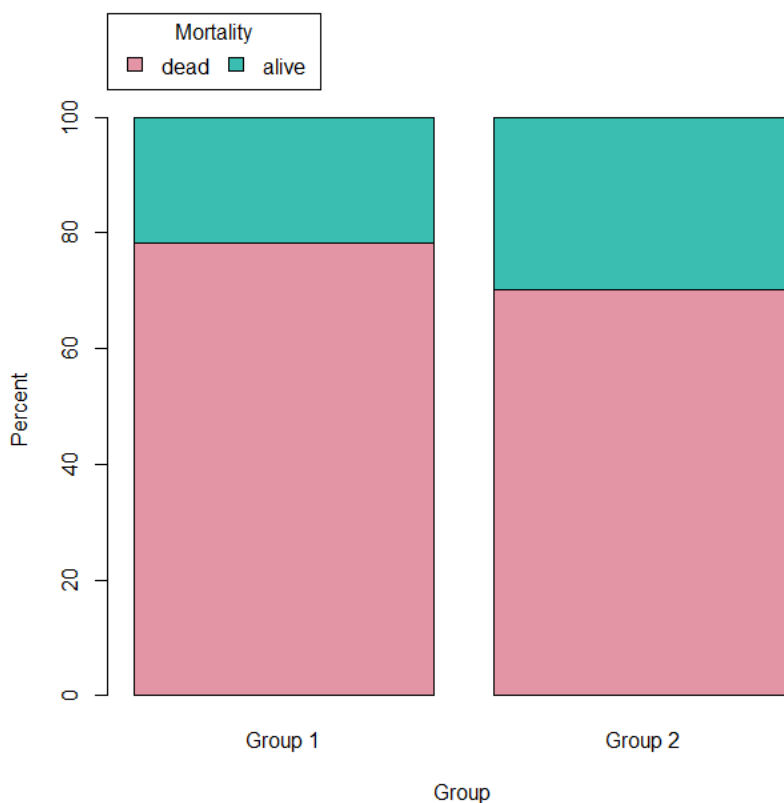


Figura 7. Mortalidad a los 3 años de seguimiento de los Grupos 1 y 2.

De los 40 pacientes con recurrencia del BAV, 16 (40%) se presentaron en forma de síncope; 8 (20%), presíncope y 16 (40%), astenia. (figura 8)

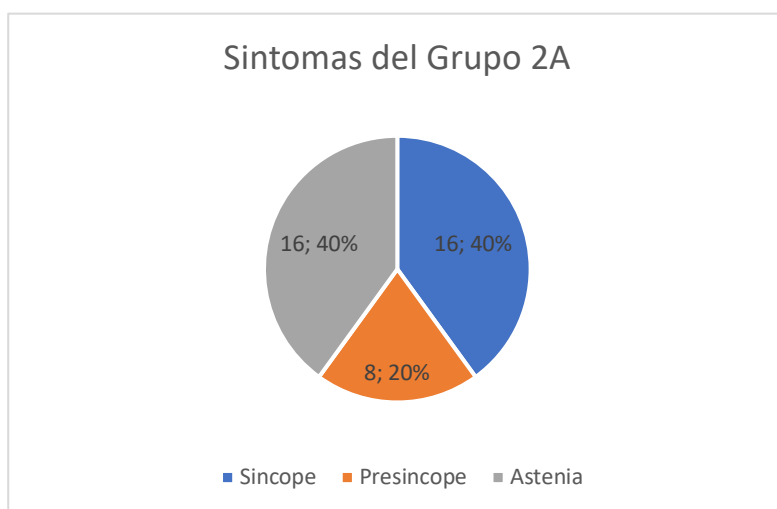


Figura 8: Representación de los síntomas que presentan los pacientes del Grupo 2A en el momento de la recurrencia cuando acuden a Urgencias.

En cuanto a los traumatismos graves (figura 9), considerados como tales aquellos que requirieron atención en urgencias hospitalarias en los 3 años de seguimiento, observamos que había una tendencia a una mayor incidencia en el grupo 2, en los que no se implantó marcapasos de manera aguda, que en el 1 (el 13,3% [n = 8] frente al 4,4% [n = 3]; p = 0,11) (Figura 9).

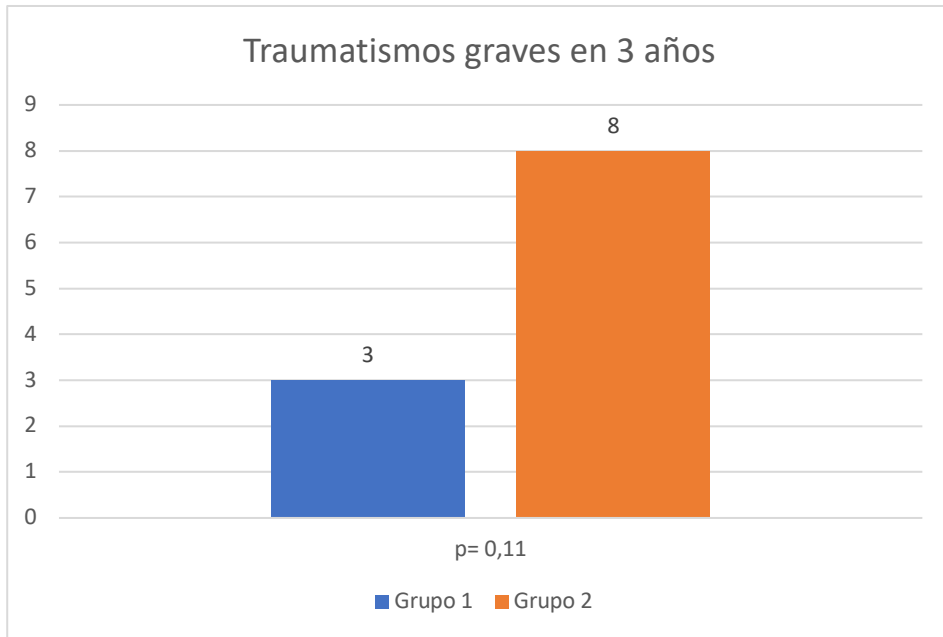


Figura 9: Representación de los traumatismos graves (aquellos que motivan vista a Urgencias) en los 3 años posteriores al BAV en el Grupo 1 y el Grupo 2.

En el seguimiento completo, el Grupo 1 presentó 2 traumatismos craneoencefálicos y 1 fractura de cadera. El Grupo 2 presentó 7 traumatismos craneoencefálicos y 2 fracturas costales (figuras 10 y 11).

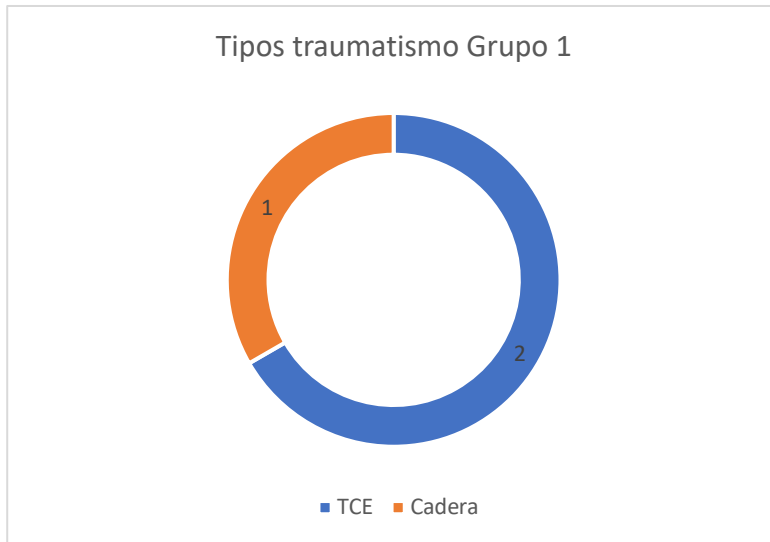


Figura 10: Representación del número y tipo de traumatismo que presentan en el seguimiento el Grupo 1.

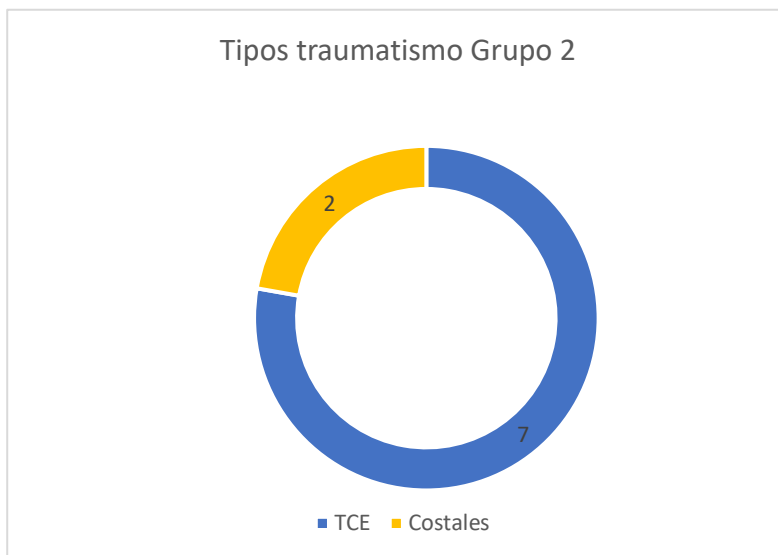


Figura 11: Representación del número y tipo de traumatismo que presentan en el seguimiento el Grupo 2.

- **Análisis bivariado entre los grupos 1 y 2 A y el grupo 2 B. Variables asociadas con la necesidad de implante de marcapasos a medio plazo**

Los 23 pacientes (tabla 3) en los que el BAV no recurrió a los 3 años de la suspensión del FBZ tenían en urgencias una frecuencia cardíaca más alta y una mayor prevalencia de QRS estrecho, presentación clínica como síncope o presíncope (respecto a la astenia o insuficiencia cardíaca) y tratamiento concomitante con antiarrítmicos.

Aunque eran pocos los pacientes que estaban en tratamiento con digoxina (n=15), la necesidad de implante de marcapasos en este grupo de pacientes era muy alta, si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Tabla 3. Características de los pacientes según necesidad de implante de marcapasos

	Necesidad de MP (n = 104)	Sin necesidad de MP (n = 23)	p
Sexo (varón)	53 (51,0%)	11 (47,8%)	0,785
Edad (años)	79 [71-83]	74 [68-82]	0,519
Síncope como presentación	63 (60,6%)	19 (82,6%)	0,054
Frecuencia cardíaca durante el BAV (lpm)	35 [30-40]	40 [35-43]	0,014
Creatinina	1,2 [0,9-1,6]	1 [0,8-1,3]	0,902
QRS ancho	63 (60,6%)	7 (30,4%)	0,011
Cardiopatía	47 (45,2%)	11 (47,8%)	0,819
Fibrilación auricular	32 (30,8%)	9 (39,1%)	0,432
Hipertensión arterial	88 (84,6%)	20 (87,0%)	0,776
Diabetes mellitus	60 (57,7%)	10 (43,5%)	0,204
Bloqueadores beta	80 (76,9%)	19 (82,6%)	0,552
Antagonista del calcio	18 (17,3%)	5 (21,7%)	0,617
Digoxina	15 (14,4%)	0	0,071
Flecainida	3 (2,9%)	2 (8,7%)	0,222
Amiodarona	4 (3,8%)	2 (8,7%)	0,297
Antiarrítmicos	7 (6,7%)	4 (17,4%)	0,113
2 fármacos*	16 (15,4%)	6 (26,1%)	0,231
Frecuencia cardíaca < 35 lpm	43 (41,3%)	3 (13,0%)	0,017

BAV: bloqueo auriculoventricular; MP: marcapasos.

Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

*Los pacientes con 2 fármacos estaban en tratamiento con digoxina o antiarrítmicos + bloqueadores beta o antagonista del calcio.

- **Necesidad de implante de marcapasos agudo o en el seguimiento a 3 años**

El análisis multivariable con regresión logística múltiple (tabla 4) mostró que precisar marcapasos por BAV no reversible o recurrencia del BAV en el seguimiento a 3 años se asocia de manera estadísticamente significativa con: una frecuencia cardiaca < 35 lpm (*odds ratio* [OR] = 8,12; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,82-36,17; $p = 0,006$), la presencia de QRS ancho en el ECG (OR = 5,65; IC95%, 1,77-18,04; $p = 0,003$) y la presentación clínica distinta del síncope o el presíncope (OR = 4,09; IC95%, 1,18-14,13; $p = 0,026$). Estar recibiendo antiarrítmicos como tratamiento concomitante se comportó como un factor protector (OR = 0,12; IC95%, 0,02-0,66; $p = 0,014$). Este modelo tiene una discriminación evaluada mediante el área bajo la curva ROC de 0,82 (0,71-0,94) (figura 12) para diferenciar que pacientes precisaron marcapasos a los 3 años de seguimiento pese a suspender el FBZ. Se eligieron el valor de la probabilidad de 0,85 con un valor del 75% para sensibilidad y el 87% para especificidad por ser el que mejor capacidad discriminativa ofrece.

Tabla 4. Factores asociados con la persistencia o recurrencia del BAV a los 3 años

Variable	OR bruta	p	OR ajustada	p
Frecuencia cardiaca < 35 lpm	4,69 [1,31-16,81]	0,017	8,12 [1,82-36,17]	0,006
QRS ancho	3,51 [1,33-9,28]	0,011	5,65 [1,77-18,04]	0,003
Sin síncope*	3,09 [0,98-9,74]	0,054	4,09 [1,18-14,13]	0,026
Antiarrítmicos	0,34 [0,11-1,29]	0,113	0,12 [0,02-0,66]	0,014
Diabetes mellitus	1,77 [0,71-4,41]	0,204		0,246
Digoxina	77,91 [0,01-5,13 × 10 ⁵]	0,071		0,998

BAV: bloqueo auriculoventricular; OR: *odds ratio*.

* Modo de presentación diferente del síncope o el presíncope

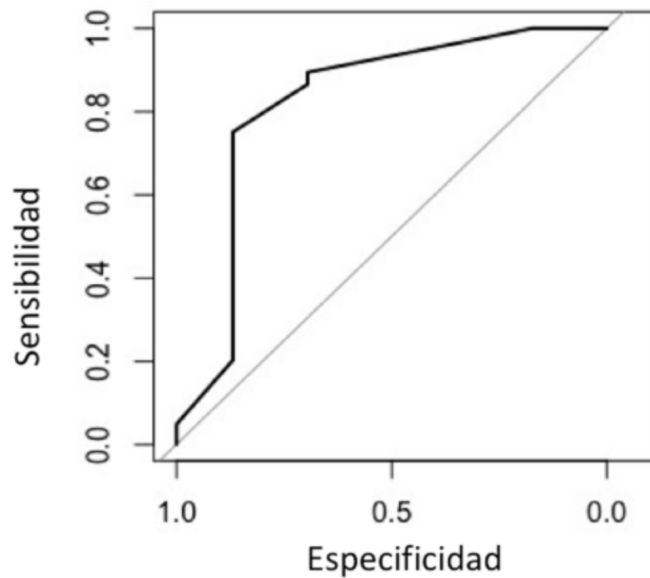


Figura 12. Área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) del modelo de regresión logística para la necesidad de implante de marcapasos a los 3 años de seguimiento.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran que casi el 85% de los pacientes que acudieron a urgencias con bloqueo aurículoventricular Mobitz II, 2:1 o completo -incluida FA bloqueada- (en adelante en la discusión nos referiremos a todos ellos como BAV) en el contexto de toma de FBZ precisaron finalmente implante de marcapasos definitivo.

Estos datos concuerdan con lo publicado previamente, si bien los trabajos previos son escasos ^{128, 129, 244, 245, 246}. Como novedoso en nuestro estudio analizamos una serie de pacientes de 2 centros y con un tamaño muestral más amplio de cara a realizar análisis más sólidos.

Además, hemos identificado 4 variables independientes que pueden ayudar a predecir qué pacientes terminarán teniendo indicación de implante de marcapasos definitivo o, por el contrario, identificar a los pacientes, menos del 20%, que no van a precisarlo a medio plazo.

Es importante resaltar la trascendencia de los resultados de este estudio, que apuntarían a la necesidad de considerar un cambio en la práctica clínica. En primer lugar, según estos resultados y otros publicados ^{128, 129, 245, 246} en pocas ocasiones el BAV parece achacable exclusivamente a la toma de FBZ. Es decir, asumir la reversibilidad del trastorno de la conducción del NAV tras la suspensión del fármaco bradicardizante puede conllevar errores en el pronóstico. Tanto lo publicado hasta ahora como por los resultados de nuestro estudio parecen indicar que los fármacos precipitan la manifestación de un trastorno de conducción latente, que persiste más allá de la suspensión del fármaco supuestamente culpable.

La evidencia sobre el manejo del BAV en los servicios de Urgencias es limitada, aunque existen datos para orientar el abordaje del paciente bradicárdico inestable: cuando hay una disminución de la perfusión de órganos

diana consecuencia del bajo gasto cardíaco, puede ser necesario el uso de atropina o agonistas beta como la isoprenalina^{235, 247-250}. Si estos fármacos no son efectivos, está indicado el uso de un marcapasos transitorio según recogen las guías de practica clínica²³⁵. En esta línea Sodeck y cols.²⁴⁷ publicaron que en su serie que el 20% de los pacientes que atendieron en Urgencias con compromiso hemodinámico precisaron inicialmente estimulación transitoria para estabilización hemodinámica. Es importante señalar que el implante de un marcapasos transvenoso transitorio no está exento de complicaciones²⁴⁵.

Superada esa fase aguda, a medio plazo, la recurrencia clínica del BAV puede tener repercusiones graves para el paciente, pues puede conllevar síncope, traumatismos y fracturas, de especial importancia en pacientes lábiles de edades avanzadas²⁵¹, más susceptibles de sufrir bradicardia secundaria al tratamiento con FBZ²⁵².

Pero no solo para el paciente puede tener implicaciones negativas, también para el propio sistema sanitario en términos de coste económico del proceso por la prolongación de la estancia hospitalaria, especialmente en el área de urgencias o unidad coronaria, ya que estos pacientes monitorización continua y los cuidados de una unidad de pacientes agudos mientras se produce el aclaramiento farmacológico.

Si bien la toma de FBZ es un hallazgo relativamente frecuente en el contexto del BAV sintomático, son escasos los estudios publicados hasta la fecha que analicen su evolución^{128,245}. En el anteriormente mencionado trabajo de Sodeck y cols²⁴⁷ en el que se analizó el manejo en Urgencias con bradicardia la cohorte analizada era muy heterogénea: de las bradicardias solo el 48% de los pacientes incluidos presentaban BAV y la etiología de la bradicardia era muy diversa (solo el 21% del total estaban relacionados con fármacos); no obstante, fue necesario el implante de marcapasos definitivo en el 50% de su cohorte.

El estudio de Zeltser et al.¹²⁸ publicado en 2004 es posiblemente el estudio con mayor calado en relación con los BAV y la toma de FBZ que, aunque tampoco supuso un punto de inflexión claro en su manejo, dio lugar a la aparición de más estudios en esa línea de investigación. Se estudiaron 169 pacientes consecutivos con BAV de grado II, 2:1 o completo de los que 96 estaban bajo tratamiento con betabloqueantes o verapamilo o diltiazem. Una de las diferencias fundamentales respecto a nuestro diseño es que se establece un grupo de pacientes con BAV pero que no tomaba FBZ para establecer comparaciones mientras que nosotros no analizamos ese grupo. Otra diferencia a destacar es que no se incluyeron pacientes con fibrilación auricular. Finalmente, en cuanto a los fármacos analizados, no se incluyeron pacientes con digitálicos (probablemente en relación a que no se analizaron pacientes con fibrilación auricular) y también se excluyeron los pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de clase I y clase III.

La edad de la población incluida en el estudio de Zelster¹²⁸ es muy similar a la nuestra al estar la media en 78 años frente a los 79 años de media de nuestros pacientes. Entre las características destaca una diferencia importante ya que estos autores consideran la hipertensión como “cardiopatía estructural”, mientras que en nuestro diseño consideramos la hipertensión como factor de riesgo cardiovascular y únicamente se catalogaron dentro de cardiopatía estructural aquellos que tenían antecedentes descritos en su historia clínica de cardiopatía hipertensiva por ecocardiografía. Así pues, a tenor de esta diferencia, los autores consideran que la mayoría de sus pacientes tienen cardiopatía estructural mientras que en nuestro estudio este porcentaje supone solo el 45,7%. Este dato es importante, porque cuando comparan ambos grupos (BAV con fármacos vs BAV sin fármacos), el hecho de tener cardiopatía estructural es una diferencia estadísticamente significativa (92% vs 62%, $p=0,001$). No obstante, resulta lógico que la hipertensión tenga una prevalencia

muy elevada en los pacientes con BAV y toma de fármacos bradicardizantes porque tanto betabloqueantes como antagonistas del calcio son tratamientos utilizados con mucha frecuencia en esta patología por sus efectos sobre la presión arterial y, en este caso, no por sus características antiarrítmicas.

En cuanto al diseño, clasificaron el nivel estimado de BAV según determinadas características electrocardiográficas: (1) las características del intervalo PR-constante o incremental-; (2) la duración del intervalo PR y QRS; (3) la frecuencia cardíaca de “escape” superior o inferior a 40lpm. Aunque resulta muy interesante esta clasificación de los pacientes, nosotros no la planteamos porque inferir si el bloqueo es suprahisiano o infrahisiano únicamente por datos extrapolados del ECG de superficie puede dar lugar a errores por el solapamiento que existe en la frecuencia cardíaca de escape⁴⁵ o por la posibilidad de que el QRS ancho en aquellos pacientes que presenten BAV nodal o intrahisiano en los que coexiste a la vez un bloqueo de rama^{43,50}. Además, como se ha señalado en la introducción pueden coexistir múltiples niveles de bloqueo de manera espontánea en el mismo paciente, lo que hace imprescindible un estudio invasivo para determinar la localización⁵¹.

Estos autores dividieron los pacientes en varios grupos: 1) BAV en ausencia de fármacos, 2) BAV relacionado con fármacos, a su vez divididos en 3 grupos: 2A) BAV causado por fármacos: bloqueo AV relacionado con el fármaco que se resolvió cuando se interrumpieron los fármacos y nunca volvió a aparecer durante un período de seguimiento (3 semanas); 2B) BAV no causado por fármacos: BAV que se resolvió espontáneamente a pesar de la terapia en curso con los mismos medicamentos o se resolvió dentro de las 48h posteriores a la interrupción del fármaco, pero recurrió en el seguimiento; 2C) Relación indeterminada: el BAV se produjo durante el tratamiento farmacológico, pero no se pudo determinar la relación de causa y efecto porque se realizó un implante de MP permanente sin suspender los fármacos. Este

último grupo es interesante, y es una de las diferencias de diseño con respecto a nuestro estudio, ya que nosotros únicamente incluimos pacientes en el que los FBZ podían ser suspendidos y se retiraron.

Otra diferencia fundamental a reseñar es el tiempo de seguimiento -3 semanas-, que se podría considerar como intermedio en comparación con otros estudios que valoran la recurrencia en los primeros 7 días¹²⁹, y el nuestro que tiene un seguimiento a largo plazo.

En cuanto a los fármacos, como se ha señalado, no se incluyeron los digitálicos ni los antiarrítmicos clase I o III y además llama la atención que el 14% de los pacientes estaban a la vez con betabloqueante más calcioantagonista no dihidropirimidínico, lo que desde el punto de vista de la práctica clínica, es poco frecuente.

En cuanto a los resultados, de 169 pacientes con BAV, 92 (54%) estaban recibiendo betabloqueantes y / o verapamilo o diltiazem. Los pacientes que recibían fármacos tenían electrocardiográficas similares a los pacientes que tenían BAV en ausencia de los mismos (la frecuencia sinusal, la frecuencia de escape ventricular y la anchura del QRS durante el bloqueo AV) y la mayoría de los pacientes de ambos grupos parecían presentar bloqueo infranodal según el ECG.

Tras la suspensión del fármaco, el BAV se resolvió en el 41% de los casos, frente al 23% de los pacientes que tenían BAV en ausencia de fármacos. Sin embargo, el 56% de los pacientes en los que la interrupción del fármaco condujo a la resolución del BAV tuvieron recurrencia del bloqueo en ausencia de tratamiento en las siguientes 3 semanas. Estas tasas de recurrencia que presentan la serie de Zelster et al, es muy parecida a la que encontramos en nuestro estudio (grupo 2A, 61%)

Resulta muy interesante la discusión que exponen los autores en el artículo¹²⁸ a raíz de los resultados encontrado. Señalan que “en los pacientes

ancianos con cardiopatía estructural, el BAV se asocia comúnmente con la terapia con verapamilo, diltiazem y / o betabloqueantes, pero, contrariamente a lo que suele decirse, rara vez es causado por él”¹²⁸. Esta afirmación resultó novedosa ya que por primera vez se describe que los fármacos bradicardizantes pueden no ser causa reversible de BAV de segundo grado tipo II, 2:1 o completo. Además, apuntan que la política extendida de interrupción del fármaco probablemente refleja la creencia de los facultativos de que la terapia con fármacos representa una causa "reversible" de bloqueo AV. Si a esto se suma el hecho de que el bloqueo AV se resuelva poco después de la interrupción del fármaco (en el 41% de los casos) se termina reforzando la idea de que el BAV es “causado” por fármacos.

Finalmente los autores plantean que la alta incidencia (56%) de recurrencia después de su resolución aparente tras la interrupción del fármaco sea una subestimación debido al escaso seguimiento de los pacientes en su estudio. Esta hipótesis planteada se vería confirmada en nuestro estudio a 3 años, en los que la tasa de recidiva fue mayor.

Posteriormente Osmonov et al¹²⁹ publicaron en 2012 un estudio en esa línea en el que incluyeron pacientes con BAV sintomático de segundo grado tipo II, completo, bloqueo AV 2: 1 o FA con bradicardia (considerando esta aquella con frecuencia cardíaca media ≤ 40 latidos / min en la monitorización Holter de 24 horas). Éste último punto es muy importante en a la hora de comparar el estudio de Osmonov et al¹²⁹ con nuestro trabajo, ya que nosotros no incluimos pacientes con FA y bradicardia -comúnmente llamada FA lenta-, sino que únicamente se incluyeron pacientes que presentaban FA con conducción aurículoventricular bloqueada de manera completa. Otro dato que resulta interesante de los métodos en este diseño es que incluyen una tabla en la que clasifican el lugar del bloqueo en el sistema específico de conducción en función de variables electrocardiográficas, al igual que en el estudio de

Zelster¹²⁸, ya comentadas, pero añadiendo un cuarto ítem, la regularidad o no del QRS en el caso de que el paciente estuviese en FA.

Los síntomas que presentaban los pacientes fueron incluidos en su estudio¹²⁹ fueron: fatiga, debilidad, disnea y síncope, muy parecidos a los que presentaban los pacientes de nuestro estudio, pero no se incluyó la insuficiencia cardíaca como conjunto de signos y síntomas sino únicamente la disnea de manera aislada. Tampoco queda claro si dentro de síncope, se incluyeron los pacientes con presíncope (aunque si reflejan que excluyeron aquellos con “síncope vasovagal”. En cuanto al tipo de fármacos, en este estudio, al igual que en el nuestro, se incluyeron pacientes que estaban en tratamiento con betabloqueantes, verapamilo, diltiazem, digoxina o antiarrítmicos de los grupos I y III. Sin embargo, en nuestro trabajo los fármacos antiarrítmicos de los grupos I y III eran tomados de manera concomitante junto a uno de los otros FBZ de manera que no había ningún paciente bajo tratamiento con un antiarrítmico I o III únicamente. Como se comentará mas adelante, se tomó esta decisión se tomó en base a que los antiarrítmicos I y III tienen unas características y mecanismos de acción (fundamentalmente lugar de actuación en el sistema específico de conducción)^{88,134,148,254-256} que difieren de los otros fármacos que considerados frenadores del NAV. Otra diferencia sustancial entre ambos trabajos es que Osmonov et al¹²⁹ incluyeron dos grupos diferenciados de pacientes: un grupo de pacientes con BAV sin relación con fármacos (n=560), y el grupo de pacientes que tomaban fármacos bradicardizantes (n=108), por tanto, el tamaño muestral final de pacientes con BAV y fármacos bradicardizantes es menor que el de nuestro trabajo. De manera similar, ellos dividen a su vez el grupo de los pacientes con fármacos bradicardizantes en varios grupos tras la retirada del fármaco en función de la persistencia, recurrencia, o no recurrencia del BAV durante el seguimiento. Sin embargo, otra diferencia sustancial en el

diseño de este estudio es el tiempo de duración del seguimiento que únicamente fue de 7 días, frente a las 3 semanas de Zelster 128, y los 3 años de nuestro trabajo.

En cuanto los resultados del trabajo de Osmonov¹²⁹ los fármacos más frecuentes relacionados con el BAV fueron los betabloqueantes seguidos de la digoxina. La interrupción del fármaco fue seguida por la resolución del bloqueo AV en el 72% de los casos vs el 6,6% de los pacientes que tenían BAV en ausencia de fármacos. El 27% de los pacientes que recuperaron la conducción AV experimentaron una recurrencia en los 7 días posteriores a la retirada. Otro aspecto interesante de este trabajo es que encuentran diferencias en la evolución en función del tipo de fármaco que tomaba el paciente. Así pues, de los 24 bloqueos AV relacionados con carvedilol, 21 se resolvieron después de la interrupción del fármaco y no recurrieron, mientras que 24 de los 36 bloqueos AV relacionados con metoprolol persistieron o reaparecieron. En cuanto a la digoxina, parece que esta confería un mejor pronóstico ya que el BAV se resolvió en 28 de 39 pacientes después de su suspensión. Como se ha señalado en el apartado de resultados también encontramos algunas diferencias en función de los FBZ implicados (la toma concomitante de antiarrítmicos confería un mejor pronóstico y la toma de digoxina tenía una tendencia a mayor necesidad de MP (sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas), pero no encontramos diferencias en función del tipo ni de la dosis de betabloqueante o calcioantagonista utilizados. Cabe destacar que mientras en su estudio la toma de digoxina confería mejor pronóstico de manera estadísticamente significativa, en nuestro estudio, sin embargo, este fármaco presentaba la tendencia contraria (aunque sin alcanzar significación estadística). Estos datos, *a priori* contradictorios, podrían estar en relación con que en nuestra serie había pocos pacientes con digitalicos (n=15) y que en su serie de los 39 pacientes, 22 tomaban digoxina más betabloqueante. Es decir,

el pequeño número de pacientes junto con la heterogeneidad de los tratamientos, siendo en ocasiones combinado, hace difícil obtener conclusiones al respecto. Finalmente, la mitad de los pacientes de la serie de Osmonov et al¹²⁹ se sometieron a un implante permanente de marcapasos. En nuestra serie, el implante asciende hasta casi el 85%, pero como ya hemos destacado el diseño de ambos estudios tiene diferencias sustanciales, a destacar fundamentalmente el tiempo de seguimiento.

El último de los trabajos que es preciso comentar, el de Knudsen et al²⁴⁵ que fue publicado en 2013. El diseño de este trabajo difiere un poco de los que se han comentado hasta ahora ya que estos autores valoran la necesidad de implante de marcapasos permanente en un grupo de 55 pacientes a los que se les colocó un MP transitorio en el contexto de BAV y tratamiento con betabloqueantes, verapamilo, diltiazem o digoxina. Cabe destacar que en este trabajo si se considera la insuficiencia cardíaca junto con parada cardiorrespiratoria, síncope y presíncope como síntomas asociados en el momento del BAV, siendo estos síntomas más parecidos a los registrados en nuestro estudio que los de Zelster¹²⁸ y Osmonov¹²⁹ como hemos comentado previamente. En cuanto a sus resultados, de los 55 pacientes, únicamente 8 no precisaron implante inicial de MP tras la suspensión del fármacos, pero de 3 de ellos presentaron eventos en el seguimiento posterior (2 recurrencias y 1 síncope). Por tanto, en esta serie el 89% de los pacientes que precisan MP transitorio por BAV en el contexto de toma de fármacos bradicardizantes tenían una indicación final para un marcapasos permanente. Este alto porcentaje de implante de MP definitivo es muy similar al que encontramos en nuestro estudio, pero el diseño difiere bastante, ya que su muestra selecciona pacientes más graves, aquellos que precisaron MP transitorio, por tanto su tasa de implante agudo de MP es mayor que la nuestra y siendo muy pocos los pacientes que son dados de alta sin implante, pero incluso en este supuesto, 3

de los 8 pacientes presentan eventos en el seguimiento. Desde el punto de vista clínico, encontramos muy interesante el hecho de describir que la implantación de MP temporal se complicó por infección o desplazamiento en el 11% de los casos.

A la vista de estas publicaciones^{128, 129, 245}, que ponen en duda la reversibilidad del BAV a pesar de la suspensión del fármaco supuestamente implicado, es por lo que algunos autores han propuesto el implante de marcapasos en este contexto e independientemente de la toma de FBZ²⁵³.

Además de las consecuencias señaladas hasta ahora hay que destacar las implicaciones clínicas de nuestro estudio. El riesgo de síncope o muerte súbita de los pacientes a los que se da de alta tras recuperar la conducción auriculoventricular ya que como hemos visto esta presentación clínica en forma de síncope es bastante frecuente, independientemente de que sea una presentación *de novo* o una recurrencia. En nuestro estudio de los 40 pacientes con recurrencia del BAV, 16 (40%) tuvieron síncope como clínica en la recurrencia y aunque no había diferencias significativas en cuanto a la presentación de traumatismos en el seguimiento si que encontramos una clara tendencia a presentar mas traumatismos en el grupo que era dado de alta sin implante de marcapasos definitivo. Es posible que el tamaño muestral de nuestro estudio no sea suficiente para demostrar diferencias en cuanto a traumatismos en el seguimiento a pesar de que el 40% recurriese con un síncope, con las posibilidades de traumatismo que ello conlleva en estas edades avanzadas y las consecuencias que ello puede tener en datos de morbimortalidad en población anciana²⁵⁷⁻²⁶⁰.

Finalmente, tampoco encontramos diferencias en cuanto a mortalidad [15 (22,3%) vs 10 (16,6%), $p=0,412$] aunque en términos globales ésta fuese llamativamente alta. De los 15 pacientes que fallecen en el grupo 1, es decir aquellos en los que el BAV persiste a pesar de la retirada del FBZ, 14 de ellos

lo hacen en el ámbito hospitalario y 1 durante el traslado. De los que fallecen en el hospital 13 lo hacen como complicación del propio BAV y uno de ellos durante el implante del MP definitivo. En el grupo 2, aquellos en los que el BAV se resolvía tras la suspensión del fármaco, fallecen 10 pacientes, pero no se dispone en la historia clínica de la causa de éxitus, por lo que es difícil interpretar este dato, aunque suponemos que posiblemente esté en relación con la edad avanzada de los pacientes, sin poder descartar que hubiese una recurrencia del BAV que se presentase como parada cardiorrespiratoria.

La escasez de estudios publicados, que analizamos en profundidad en la discusión, tienen en común la heterogeneidad en las características tanto electrocardiográficas como clínicas de los pacientes, los escasos tamaños de muestra y escasos periodos de seguimiento posterior hacen que siga existiendo mucha controversia en cuanto al manejo clínico de los pacientes con BAV en el contexto de toma de fármacos bradicardizantes cuando llegan a los servicios de urgencias. No obstante, a pesar de dicha heterogeneidad existe bastante concordancia en torno a la alta tasa de recurrencia del bloqueo a pesar e la suspensión del fármaco (para la mayoría de los autores en torno al 50%). Por todo ello, la nueva guía de 2018 del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/ AHA)²³⁵ considera «razonable» el implante de marcapasos definitivo en pacientes seleccionados que presenten BAV de segundo o tercer grado sintomático y en tratamiento necesario y estable con antiarrítmicos o betabloques, sin esperar a un tiempo de aclaramiento (indicación de clase IIa, nivel de evidencia B). Además, basándose en trabajos recientes (Zelster¹²⁸, Osmonov¹²⁹, y Knudsen²⁴⁵), en el apartado de recomendaciones específicas al respecto, señalan que, mientras las sobredosis de FBZ pueden causar un BAV reversible, las dosis terapéuticas de estos fármacos generalmente no son la causa del BAV.

En contraposición al implante de MP de manera aguda en pacientes con BAV de alto grado y tratamiento concomitante con FBZ, hay que destacar que el implante de MP no deja de ser un procedimiento invasivo, no exento de complicaciones, por lo que poder reconocer a los pacientes que pueden beneficiarse del marcapasos es fundamental. Sería necesario un estudio comparativo diseñado para estudiar el pronóstico del implante de marcapasos precoz en los pacientes que se recuperan de un BAV bajo tratamiento farmacológico en comparación con una estrategia conservadora.

El aspecto innovador de nuestro estudio con respecto a lo publicado sobre el tema hasta el momento es que aporta variables que ayudan a predecir qué pacientes en el momento de llegar a urgencias con BAV asociado a FBZ tendrán finalmente indicación de marcapasos definitivo en los siguientes 3 años desde la aparición del BAV y la suspensión del fármaco. El hallazgo de estas variables predictoras, añadido a la corroboración de las altas tasas de recurrencia del BAV de alto grado a pesar de la suspensión farmacológica, tiene unas implicaciones clínicas importantes en la práctica clínica y el manejo de estos enfermos. Las variables que encontramos predictoras en nuestro estudio: QRS ancho, FC <35 lpm y presentación clínica distinta al síncope/presíncope, pueden obtenerse todas en una primera evaluación a pie de cama del enfermo en el propio Servicio de Urgencias. La detección de estas variables nos permitiría anticiparnos a la evolución, detectando aquellos pacientes que tienen más probabilidad de tener indicación de MP definitivo. Esta anticipación en la toma de decisiones clínicas podría disminuir las posibles complicaciones derivadas de la demora de su tratamiento definitivo que señalábamos anteriormente y además nos permite identificar grupos de pacientes con comportamiento diferente en los que centrar estudios posteriores para seguir avanzando en el conocimiento.

Hemos de destacar que, si bien la necesidad de implante de marcapasos (agudo o durante el seguimiento) es alta en todos los grupos, los pacientes que presentan un QRS ancho, tienen una frecuencia cardiaca muy baja (< 35 lpm) o su presentación clínica es distinta al síncope/presíncope lo precisan en más del 90% de los casos. Por otro lado, los pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de los grupos IC y III¹⁴² (flecainida, propafenona y amiodarona) combinados con los FBZ parecen tener menos trastorno de conducción intrínseco y recuperan la conducción sin precisar marcapasos. Esto podría explicarse por el efecto que producen estos fármacos en el eje His-Purkinje y en la refractariedad celular^{148, 254, 255, 256}. Por su parte, los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos y la digoxina se caracterizan por tener mayor efecto bradicardizante por su acción más directa en el nódulo sinoauricular y el NAV y carecer de acción en la conducción intrahisiana e infrahisiana²⁵⁷⁻²⁶¹.

Lo expuesto hasta ahora refuerza la idea de que la afección del His-Purkinje y su correcta identificación es crucial para tomar decisiones clínicas cuando nos enfrentamos a un paciente con un BAV en contexto de toma de fármacos bradicardizantes. De hecho, las variables electrocardiográficas identificadas como asociadas de manera independiente con la necesidad final de implante de marcapasos en nuestro estudio (QRS ancho y frecuencia cardiaca < 35 lpm) están relacionadas con la probable localización infrahisiana del BAV, una localización donde no cabe esperar que tengan influencia determinante los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio ni la digoxina. Ésta escasa influencia de los FBZ a nivel de His-Purkinje reforzaría la hipótesis de un trastorno subyacente de la conducción con alto riesgo de recurrencia, aunque el paciente suspenda el fármaco. En el caso de la digoxina, si bien son pocos los pacientes en tratamiento con este fármaco en nuestro estudio ($n = 15$), la tasa de recurrencia en ellos es muy alta y, aunque no entró

finalmente a formar parte del modelo de regresión logística y su uso es cada vez más controvertido en el control de frecuencia en la fibrilación auricular ¹¹⁶⁻¹²⁰ debe tenerse en cuenta y realizarse mas estudios para poder emitir conclusiones al respecto.

Otro dato interesante de nuestro estudio es que los pacientes con síntomas relacionados con BAV más larvados y de presentación mas extendida en el tiempo, como astenia o insuficiencia cardiaca, parecen presentar con más frecuencia un trastorno permanente del sistema específico de conducción en comparación con aquellos que debutaron con síncope o presíncope. Una posible explicación al respecto podría ser que una clínica brusca como el síncope puede relacionarse con BAV paroxísticos, mientras que la insuficiencia cardiaca o la astenia podrían relacionarse con BAV persistentes y establecidos durante el periodo suficiente para dar una clínica más duradera en el momento en el que el paciente consulta. Sin embargo, estos hallazgos en cuanto a la clínica de presentación se contraponen a lo anteriormente publicado por Osmonov et al¹²⁹ que indicaban que el antecedente de insuficiencia cardiaca podría ser un factor protector de la necesidad de marcapasos (aunque como se ha comentado, en este trabajo no se incluye la insuficiencia cardíaca como síntoma relacionado con el BAV (se incluye únicamente la disnea), si no como antecedente previo del paciente. No obstante, dado que ambos estudios son retrospectivos e incluyen un numero de pacientes no demasiado elevado, sería recomendable realizar mas estudios al respecto para poder mejorar el conocimiento al respecto del papel insuficiencia cardíaca como variable pronóstica.

Limitaciones

Deben tenerse en consideración varias limitaciones en nuestro estudio.

Por un lado, los datos se han recogido de manera retrospectiva, lo cual ha condicionado que las variables analizadas fueran las que están descritas en la historia clínica, y no se puede descartar que otras variables puedan predecir con más claridad la recurrencia. Sin embargo, eso no invalida los hallazgos descritos en el presente trabajo, que además ofrecen una excelente capacidad de predicción. Y dado que la clasificación de los diagnósticos de los pacientes estudiados se realizó de modo prospectivo, se minimizan las posibilidades de pérdida de pacientes no detectados para su inclusión en el estudio.

En este estudio no se excluyeron a los pacientes que estaban tomando antiarrítmicos de los grupos I y III, como se ha hecho en otros trabajos similares, aunque solo se incluyó a los que los estuvieran tomando junto con bloqueadores beta, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos o digitálicos. Estos fármacos tienen efecto más marcado en el eje His-Purkinje y pueden tener una relación más clara con la aparición de BAV, como se muestra en los resultados. El escaso número de pacientes con tratamiento antiarrítmico I o III y el hecho de que se tomaran en combinación complica sacar conclusiones definitivas, aunque sí que apunta que estos fármacos pueden tener implicaciones diferentes y deben ser estudiados en futuros trabajos con mayor tamaño muestral. Otros fármacos como la ivabradina no se incluyeron en el análisis porque su efecto predominante es en el nódulo sinoauricular; algunos autores^{262, 263} ya han publicado cierto efecto de la ivabradina en el NAV, si bien este es menor.

CONCLUSIONES:

1. En la mayoría de los pacientes que presentan BAV en presencia de FBZ, la bradiarritmia persiste o recurre tras la supresión del fármaco, lo que indica un trastorno de la conducción intrínseco. Esto sugiere que en el manejo clínico de estos pacientes debe contemplarse el implante precoz de MP.
2. Existen variables predictoras independientes (presentación de forma distinta a síncope, mayor anchura de intervalo QRS, FC menor a 35lpm y uso de fármacos antiarrítmicos) que identifican aquellos pacientes que se benefician del implante precoz de marcapasos
3. Existe una tendencia a presentar mayor tasa de traumatismos graves y síncope en el grupo de pacientes que es dado de alta sin implante de MP definitivo. No existen diferencias en la mortalidad global en función del implante precoz de marcapasos. El implante precoz de MP podría, por tanto, reducir la tasa de síncope y traumatismos graves en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Zwei Reihen physiologischer Versuche. 1. Versuche am Froschherzen. Archiv für Anatomie and Physiologie, 1852; p. 85.
2. Kent AFS. Researches on the structure and function of the mammalian hearts. 1893 May; 14(4-5): 233–254.
3. His W Jr. Die Thätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arb Med Klinik Leipzig. 1893; 1:14-49.
4. Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetier-herzens. Eine anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikular bündel und die Purkinjeschen Fäden. Jena: Gustav Fischer Verlag, 1906.
5. Keith A, Flack MW. The auriculo-ventricular bundle of the human heart. Lancet 1906;2:359-64.
6. Keith A, Flack M. The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. J Anat Physiol 1907;41:172-89.
7. Purkinje JE. Mikroskopisch-neurologische Beobachtungen. Arch Anat Physiol Wiss Med 1845;12:281– 95.
8. Romero D, Camara O, Sachse F, Sebastian R (2016) Analysis of Microstructure of the Cardiac Conduction System Based on Three-Dimensional Confocal Microscopy. PLoS ONE [internet] 2016 [citado el 10 septiembre de 2020]; 11(10):e0164093. Disponible en <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164093>
9. Sanchez-Quintana, D. and S. Yen Ho. Anatomy of cardiac nodes and atrioventricular specialized conduction system. Rev Esp Cardiol 2003;56(11):1085-92.

10. Chiu I, Hung CR, How SW, Chen MR. Is the sinus node visible grossly? A histological study of normal hearts. *Int J Cardiol* 1989;22(1):83-7.
11. Koch W . Weiter mitteilungen uber den Sinusknoten der Herzens. *Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft* 1909;13:85.
12. Aschoff L. Referatüber die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den spezifischen Muskelsystemen des Herzens. *Ver Dtsch Pathol Ges* 1910;14:3-35.
13. Mönckeberg JC. Zur Entwicklungsgeschichte des Atrioventrikularsystems. *Ver Dtsch Pathol Ges* 1913;16:228-49.
14. Inoue S, Shinohara F, Niitani H, Gotoh K. A new method for the histological study of aging changes in the sinoatrial node. *Jpn Heart J* 1986;27(5):653-60.
15. Chuaqui B. Stereomicroscopic demonstration of the extensions of the sinus node. *Virchows Arch Abt A Path Anat* 1972; 356(2):141-53.
16. Crick SJ, Wharton J, Sheppard MN, Royston D, Yacoub MH, Anderson RH, et al. Innervation of the human cardiac conduction system. A quantitative immunohistochemical and histochemical study. *Circulation* 1994;89:1697-708.
17. Inoue S, Becker AE. Posterior extensions of the human compact atrioventricular node. A neglected anatomic feature of potential clinical significance. *Circulation* 1998;97:188-93.
18. James TN. The connecting pathways between the sinus node and the A-V node and between the right and the left atrium in the human heart. *Am Heart J* 1963;66:498-508.
19. Sánchez-Quintana D, Davies DW, Ho SY, Oslizlok P, Anderson RH. Architecture of the atrial musculature in and around the triangle of

- Koch: its potential relevance to atrioventricular nodal reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1396-407.
20. Oosthoek PW, Virágh S, Lamers WH, Moorman AFM. Immunohistochemical delineation of the conduction system II: the atrioventricular node and Purkinje fibres. *Circ Res* 1993;73:482-91.
 21. Tranun-Jensen J, Wilde AA, Vermeulen JT, Janse MJ. Morphology of electrophysiologically identified junctions between Purkinje fibres and ventricular muscle in rabbit and pig hearts. *Circ Res* 1991;69:429-37.
 22. Ansari A, Ho SY, Anderson RH. Distribution of the Purkinje fibres in the sheep heart. *Anat Rec* 1999;254:92-7.
 23. Peters N, Cabo C, Wit A. Arrhythmogenic mechanisms: automaticity, triggered activity and reentry. En: ZipesDP, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*. 3^aed. Filadelfia: Saunders;2003p.345–55.
 24. Noma A, Irisawa H. Membrane currents in the rabbit sinoatrial node as studied by the double microelectrode method. *Pflugers Arch* 1976; 364:45–52.
 25. Noble D. *The Initiation of the Heartbeat*. New York: Oxford University Press; 1979.
 26. Carmeliet E, Vereecke J. Electrogenesis of the action potential and automaticity. *The Cardiovascular System. The Heart*. In: Berne RM, Sperelakis N, Geiger SR, eds. *Handbook of Physiology*; vol I, sect 2. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1979.
 27. Tomaselly G, Roden D. Molecular and cellular basis of cardiac electrophysiology. En: Sanjeev S, editor. *Electrophysiological disorders of the heart*. Nueva York: Elsevier; 2005. p. 1–28.

28. Anumonwo J, Jalife J. Initiation and modulation of pacemaker activity in cardiac cells. In: Fisch C, Surawicz B eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. New York. 1991: p. 35-50.
29. Bennett MVL, Goodenough DM. Gap junctions, electronic coupling and intercellular communication. *Neurosci Res Pro Bull*. 1978; 16:373-486.
30. Jalife J, Delmar M, Davidenko, Anumonwo J, Berenfeld O, Anumonwo KJ. *Basic a cardiac electrophysiology for the clinician*. 2. ed. Nueva Jersey: Wiley-Blackwell; 2009. p. 152-96.
31. DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res*. 2006;53:399–406.
32. Barbuti A, Baruscotti M, DiFrancesco D. The pacemaker current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:342-347
33. Matteo E, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev*. 2008;88:919-82.
34. Mann DL, Zipes DL, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald Tratado de Cardiología. 10ª Ed. Barcelona. Elsevier España; 2016. p 790-796.
35. Barra SNC, Porvendência R, Piva L, et al: A review on advanced atrioventricular block in young or middle aged adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35: 1395.
36. Josephson's ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology. Techniques and interpretations*. 5ªed. Philadelphia. Wolters Kluwer; 2016. p 93-112.
37. Sherron P, Torres Arraut E, Tamer D, et al. Site of conduction delay and electrophysiologic significance of first-degree atrioventricular block in children with heart disease. *Am J Cardiol* 1985; 55:1323-1327.

38. El-Sherif N, Scherlag BJ, Lazzara R. An appraisal of second degree and paroxysmal atrioventricular block. *Eur J Cardiol* 1976; 4:117-130.
39. Barold SS, Hayes DL. Second-degree atrioventricular block: a reappraisal. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 44-57.
40. Josephson's ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology. Techniques and interpretations*. 5^aed. Philadelphia. Wolters Kluwer; 2016. p 100-102
41. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradiarritmias y bloqueos de conducción. *Rev Esp Card*. 2012; 65:656-667
42. Narula OS. Current concepts of atrioventricular block. In: *His Bundle Electrocardiography and Clinical Electrophysiology*, Narula OS (Ed), Davis, Philadelphia 1975. p.139.
43. Rosen KM, Dhingra RC, Loeb HS, et al. Chronic heart block in and electrophysiological observations. *Arc Intern Med*. 1973; 131:663-672
44. David Schwartzman "Bloqueo y disociación auriculoventriculares". En Zipes & Jalife "Cardiac electrophysiology: From cell to bedside. 4th edition, 2006". New York (USA). Elsevier. Edición traducida "Arritmias". Marban libros 2006, Madrid (España). Páginas 485-489.
45. Rosen KM, Loeb HS, Chuquimia R, et al. Site of heart block as defined by His bundle recording. Pathologic correlations in three cases. *Circulation* 1972; 45:965-987.
46. Mark E. Josephson, "Intraventricular conduction disturbances". En Josephson: "Clinical cardiac electrophysiology. Techniques and interpretations. 3th edition, 2002". Philadelphia (USA). Lippincot Williams & Wilkins. Páginas 110-139.
47. Mark E. Josephson, "Atrioventricular conduction". En Josephson: "Clinical cardiac electrophysiology. Techniques and interpretations. 3th edition, 2002". Philadelphia (USA). Lippincot Williams & Wilkins. Páginas 2-109.

48. Lee S, Wellens HJJ, Josephson ME: Paroxysmal atrioventricular block, *Heart Rhythm* 2009; 6:1229.
49. El-Sherif N, Jalife J: Paroxysmal atrioventricular block: Are phase 3 and phase 4 block mechanisms or misnomers? *Heart Rhythm* 2009; 6:1514.
50. Puech P, Wainwright RJ. Clinical electrophysiology of atrioventricular block. *Cardiol Clin* 1983; 1:209-224.
51. Feldman R, Horowitz LN, Josephson ME. Two-to-one AV block with four to three AV nodal Wenckebach, a form of spontaneous multilevel block. *J Electrocardiol* 1978; 11:181-184.
52. Kreger BE, Anderson KM, Kannel WB. Prevalence of intraventricular block in the general population: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1989; 117:903-910
53. Muñoz-García AJ, Muñoz-García E, Alonso-Briales. JH, et al. Trastornos de la conducción auriculoventricular tras el implante valvular aórtico transcatóter. *Rev Esp Cardiol*. 2015;14:44-48.
54. Muñoz-García AJ, Hernández-García JM, Jiménez-Navarro M, et al. Alteraciones de la conducción auriculoventricular y predictores de la necesidad de marcapasos tras el implante percutáneo de la prótesis aórtica de CoreValve®. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 1444-1451.
55. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/ HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the

- International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2009; 119:e235-40.
56. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy ES, Kauffman S, Ritzmann LW, Kanarek P, et-al. A prospective study of sudden death in “high-risk” bundle-branch block. *N Engl J Med*. 1978; 299: 209-215
 57. McAnulty J, Rahimtoola S. Prognosis in bundle branch block. *Annu Rev Med*. 1981; 32: 499-507.
 58. McAnulty JH, Rahimtoola SH. Bundle branch block. *Prog Cardiovasc Dis*. 1984; , 26 333-354.
 59. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, et-al. Natural history of “high-risk” bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med*. 1982; 307: 137-143
 60. Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Amat-y-Leon F, Wyndham C, et-al. Syncope in patients with chronic bifascicular block. Significance, causative mechanisms, and clinical implications. *Ann Intern Med*. 1974; 81:302-306
 61. Wiberg TA, Richman HG, Gobel FL. The significance and prognosis of chronic bifascicular block. *Chest*. 1977; 71:329-334.
 62. Edhag O. Long-term cardiac pacing. Experience of fixed-rate pacing with an endocardial electrode in 260 patients. *Acta Med Scand Suppl*. 1969;502: 9-110.
 63. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. *Acta Med Scand*. 1976;200:457-63.
 64. Issa, Z. F., Miller, J., & Zipes, D. P. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease: Second Edition*. 2012. Elsevier Inc. pag 178.

65. Barold SS, Ilercil A, Leonelli F, Herweg B. First-degree atrioventricular block. Clinical manifestations, indications for pacing, pacemaker management & consequences during cardiac resynchronization. *J Interv Card Electrophysiol.* 17 (2006), pp. 139-152.
66. Mymin D, Mathewson FA, Tate RB, Manfreda J. The natural history of primary first-degree atrioventricular heart block. *N Engl J Med.* , 315 (1986), pp. 1183-1187.
67. Stambler BS, Rahimtoola S, Ellenbogen K. Pacing for atrioventricular conduction system disease. *Pacing for atrioventricular conduction system disease.* pp. 429-472.
68. Shaw DB, Kekwick CA, Veale D, Gowers J, Whistance T. Survival in second degree atrioventricular block. *Br Heart J.* , 53 (1985), pp. 587-593
69. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, New KH, Whistance AW. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults?. *Heart.* , 90 (2004), pp. 169-174.
70. Dhingra RC, Denes P, Wu D, Chuquimia R, Rosen KM. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. *Circulation.* , 49 (1974), pp. 638-646
71. Edhag O, Wedelin EM. Long-term cardiac pacing. Experience of fixed-rate pacing with an endocardial electrode in 260 patients. 13 Rehabilitation of paced patients. *Acta Med Scand Suppl.* , 502 (1969), pp. 81-92
72. Johansson BW, Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand Suppl.* 451 (1966), pp. 1-127.

73. Auricchio A, Kuck K-H, Hatala R, Arribas F. The EHRA White Book 2012: The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. Disponible en: <http://www.escardio.org/communities/EHRA/publications/Documents/white-book-2012-e-catalogue/data/catalogue.pdf>
74. Michele Brignole, Angelo Auricchio, Gonzalo Barón-Esquivias, Pierre Bordachar, Giuseppe Boriani, Ole-A. Breithardt, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* (2013) 34, 2281–2329.
75. Eucomed. Medical Technology Statistics for Cardiac Rhythm Management products, 2014-2018. Disponible en: <https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2016/03/CRM-Charts-2018.pdf>. Consultado 29 Dic 2019.
76. Óscar Cano Pérez, Marta Pombo Jiménez, Diego Lorente Carreño, Javier Chimeno García. Registro Español de Marcapasos. XVI Informe Oficial de la Sección de Estimulación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardio* (2018) 72, 944-953
77. Charles D. Swerdolw, Paul J. Wang y Douglas P. Zipes. Marcapasos y desfibriladores automáticos implantables. En Braunwald Tratado de Cardiología. 10ª Ed. Barcelona. Elsevier España; 2016. pp 721-747.

78. Brady WJ, Harrigan RA. Diagnosis and management of bradycardia and atrioventricular block associated with acute coronary ischemia. *Emerg Med Clin North Am.* 2001; 19: 371-384.
79. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e139–e228.
80. Osmancik PP, Stros P, Herman D. In-hospital arrhythmias in patients with acute myocardial infarction—the relation to the reperfusion strategy and their prognostic impact. *Acute Card Care.* 2008; 10: 15-25
81. Harjai KJ, Boura J, Grines L, Goldstein J, Stone GW, Brodie B, et al. Comparison of effectiveness of primary angioplasty for proximal versus distal right coronary artery culprit lesion during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;90:1193–7.
82. McDonald K, O’Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K, Mulcahy R. Heart block as a predictor of in-hospital death in both acute inferior and acute anterior myocardial infarction. *Q J Med.* 1990;74:277–82.
83. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Polikar R, Henning H, Ross J Jr. Long-term outcome in patients with inferior myocardial infarction and complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:589–94.
84. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, et-al Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J.* 2005; 149: 670-674
85. Simons GR, Sgarbossa E, Wagner G, Califf RM, Topol EJ, Natale A. Atrioventricular and intraventricular conduction disorders in acute

- myocardial infarction: a reappraisal in the thrombolytic era. *Pacing Clin Electrophysiol.*1998;21: 2651-2663
86. Goldberg RJ, Zevallos JC, Yarzebski J, Alpert JS, Gore JM, Chen Z, et-al. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by complete heart block (the Worcester Heart Attack Study). *Am J Cardiol.* 1992; 69: 1135-1141.
 87. Barold SS. American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for pacemaker implantation after acute myocardial infarction. What is persistent advanced block at the atrioventricular node? *Am J Cardiol.*1997; 80: 770-774.
 88. Pozzolini A, Rio T, Padeletti M, De Ponti R, Leonelli FM, Bagliani G. Complex Arrhythmias Due to Reversible Causes. *Card Electrophysiol Clin.*2019;11:375-390.
 89. Varess G. Hypokalaemia associated with infra-His Mobitz type second degree A-V block. *Chest* 1994;105:1616–7.
 90. Shah AP, Lopez A, Wachsner RY, et al. Sinus node dysfunction secondary to hyperparathyroidism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:145–7.
 91. Stefanaki E, Koropuli M, Stefanaki S, et al. Atrio-ventricular block in preterm infants caused by hypocalcemia: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:115–6.
 92. Mitchell JE, Mackenzie TB. Cardiac effects of lithium therapy in man: A review. *J Clin Psychiatry.* 1982;43:47–51.
 93. Shetty RK, Vivek G, Parida A, Chetty S. Lithium-induced sinus node dysfunction at therapeutic levels. *BMJ Case Rep* 2013. 2013;pii:Bcr2012008107.

94. Maddala RNM, Ashwal AJ, Rao MS, Padmakumar R. Chronic lithium intoxication: Varying electrocardiogram manifestations. *Indian J Pharmacol.* 2017 Jan-Feb;49(1):127-129.
95. Stas P, Faes D, Noyens P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine. *Int J Cardiol* 2008; 127: e80-2.
96. Guedira N, Hajjaj-Hassouni N, Srairi JE, El Hassani S, Fellat R, Benomar M. Third-degree atrioventricular block in a patient under chloroquine therapy. *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65: 58-62.
97. McGhie TK, Harvey P, Su J, Anderson N, Tomlinson G, Touma Z. Electrocardiogram abnormalities related to anti-malarials in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:545-551.
98. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology* . 2007;46:808-10.
99. Hewetson KA, Ritch AE, Watson RD. Sick sinus syndrome aggravated by carbamazepine therapy for epilepsy. *Postgrad Med J.* 1986;62:497–498
100. Ide A, Kamijo Y. Intermittent complete atrioventricular block after long term low-dose carbamazepine therapy with a serum concentration less than the therapeutic level. *Intern Med.* 2007;46:627–629
101. Hojer J, Malmlund HO, Berg A. Clinical features in 28 consecutive cases of laboratory confirmed massive poisoning with carbamazepine alone. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993;31:449–458

102. Calvo-Romero JM, Ramos-Salado JL. Symptomatic sinus bradycardia associated with donepezil.
103. Bordier P, et al. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. *Europace*. 2003;5(4):429–31.
104. Rosenbloom MH, Finley R, Scheinman MM, Feldman MD, MPhil, Miller BL, Rabinovici GD. Donepezil Associated Bradyarrhythmia in a Patient with Dementia with Lewy Bodies (DLB). *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010; 24:209–211.
105. Suleyman T, et al. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J*. 2006;23:641–2.
106. Brembilla-Perrot B, Regent MC, Hanesse B, Maheut-Bosser A, Schmal Laurain MC, Lemoine J, et al. Paroxysmal atrioventricular block due to anticholinesterase therapy. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004 ;97:1265-7.
107. Dunn N, Pearce G L, Shakir S A W. Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England. *J Psychopharmacol*. 2000;14:406-8.
108. G. Curigliano, D. Cardinale, S. Dent, C. Criscitiello, O. Aseyev, D. Lenihan.
Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66: 309-325
109. Navarrete S, Castellanos A, Sanabria Ch. Cardiotoxicidad por quimioterapia: Enfoque práctico para el clínico. *Insuf Card* 2011; 3:131-143.

110. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11:1579-86.
111. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Ángel Montero Luis A, Ramón García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;50(6):474-486.
112. Kaur A, Yu SS, Lee AJ, Chiao TB. Thalidomide-induced sinus bradycardia. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1040-3.
113. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:585–95.
114. Formiga F, Ariza A. Digoxin in reduced heart failure and sinus rhythm. When should it be indicated in 2018? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;53:119-120
115. Gheorghiadu M, Clair J, Clair C, Beller GA. Hemodynamic effects of intravenous digoxin in patients with severe heart failure initially treated with diuretic and vasodilators. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:849–57.
116. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2013;34:1481-8.
117. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1063-1074.
118. Qureshi W, O'Neal WT, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Systematic review and meta-analysis of mortality and digoxin use in atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2016;23:333-43.

119. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115:901-6.
120. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 20189;13:e0193924.
121. Ma G, Brady WJ, Pollack M, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. *J Emerg Med.* 2001 Feb;20(2):145-52.
122. Kanji S, MacLean RD. Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. *Crit Care Clin.* 2012 Oct;28(4):527-35.
123. Chamberlain DA, White RJ, Howard MR, Smith TW. Plasma digoxin concentrations in patients with atrial fibrillation. *Br Med J.* 1970;3:429-32.
124. Selzer A. Role of serum digoxin assay in patient management. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(5 Suppl A):106A-110A.
125. Fisch C, Knoebel SB. Digitalis cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:91A– 8A.
126. Derlet RW, Horowitz BZ. Cardiotoxic drugs. *Emerg Med Clin North Am* 1995;13:771–91.
127. Strauss, H. C., Gilbert, M., Svenson, R. H., Miller, H. c., Wallace, A. G. 1976. Electrophysiological effects of propranolol on sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation* 54:452-59
128. Zeltser D, Justo D, Halkin A, et al. Drug-induced atrioventricular block: prognosis after discontinuation of the culprit drug. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:105–8.

129. Osmonov D, Erdinler I, Ozcan KS, et al. Management of patients with drug-induced atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35:804-810.
130. Zipes DP, Fischer JC. Effects of agents which inhibit the slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog. *Circ Res* 1974;34:184-92
131. Okada T, Konishi T. Effects of verapamil on SA and AV nodal action potentials in the isolated rabbit heart. *Jpn Circ J.* 1975;39(8):913-7.
132. Kirchhof PF, Larissa-Fabritz C, Franz MR, Postrepolarization refractoriness versus conduction slowing caused by class I antiarrhythmic drugs: antiarrhythmic and proarrhythmic effects, *Circulation.* 1998. 97; 2567-2574.
133. Salvage SC, Chandrasekharan KH, Jeevaratnam K, Dulhunty AF, Thompson AJ, Jackson A.P., et al. Multiple targets for flecainide action: implications for cardiac arrhythmogenesis, *Br. J. Pharmacol.* 2018; 175: 1260-1278.
134. Alboni P, Filippi L, Pirani R, Preziosi S, Paparella N. Electrophysiologic effects of propafenone in patients with sinus node dysfunction. *G Ital Cardiol.* 1984;14(4):297-303.
135. Hofmann R, Leisch F. Symptomatic bradycardia with amiodarone in patients with pre-existing conduction disorders. *Wien Klin Wochenschr.* 1995;107(21):640-4.
136. A.J. Camm, C.P. Lau. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 6257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs R D.,* 2003;4: 83-89

137. D. DiFrancesco. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res.* 2006; 53: 399-406
138. Fontenla A, Villagraz L, de Juan J, Lozano A, Giacoman S, López-Gil M. Rev Esp Cardiol. Ivabradina como alternativa a la ablación del nódulo AV para un paciente con fibrilación auricular permanente. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:1019-2010.
139. R.L. Verrier, R. Bonatti, A.F. Silva, et al. Inhibition in the atrioventricular node by ivabradine causes rate-dependent slowing of conduction and reduces ventricular rate during atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014; 11: 2288-2296.
140. C. Giuseppe, F. Chiara, R. Giuseppe, V. Maurizio. Addition of ivabradine to betablockers in patients with atrial fibrillation: Effects on heart rate and exercise tolerance. *Int J Cardiol.* 2016; 202: 73-74
141. Álvarez-Acosta L, Farráis-Villalba MP, Hernández-Afonso J. Ivabradine as an atrioventricular node modulator. Promise or Reality? *Rev Esp Cardio (Engl Ed).* 2017;70(11):1023.
142. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129-47.
143. Tamargo J, Valenzuela C, Delpón E. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos en los 90: un enfoque para el cardiólogo clínico. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 183-194.
144. Pritchett ELC, DaTorre SD, Platt ML, McCarville SE, Hougham AJ. Flecainide acetate treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation: dose-response studies. The Flecaínide Supraventricular Tachycardia Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 297-303

145. Podrik PJ. Therapy with an assesment of class III antiarrhythmic agents in different patient populations. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Supl 2): 44-58.
146. UK Propafenone PSVT study group. A randomized placebo controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 2550-2557.
147. Chimienti M, Cullen MT, Casadei G, for the Flecainide and Propafenone Italian Study investigators. Safety of flecainide versus propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 1995; 16: 1943-1951.
148. Hellestrand KJ. Efficacy and safety of long-term oral flecainide acetate in patients with responsive supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996; 77: 83A-88A.
149. Ramos E., O'Leary M.E. State-dependent trapping of flecainide in the cardiac sodium channel, *J. Physiol.* 2004; 560:37–49.
150. Watanabe H., Chopra N., Laver D., Hwang H.S., Davies S.S., Roach D.E., et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans, *Nat. Med.* 2009;15: 380–383.
151. Van der Werf C., Kannankeril P.J., Sacher F., Krahn A.D., Viskin S., A. Leenhardt A., et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57: 2244–2254.

152. Salerno D.M., Granrud G., Sharkey P., Krejci J., Larson T., Erlien D., et al. Pharmacodynamics and side effects of flecainide acetate, *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986;40: 101–107.
153. Salvage S.C., Chandrasekharan K.H., Jeevaratnam K., Dulhunty A.F., Thompson A.J., Jackson A.P., et al. Multiple targets for flecainide action: implications for cardiac arrhythmogenesis, *Br. J. Pharmacol.* 2018; 175: 1260-1278.
154. Aliot E., Capucci A., Crijns H.J., Goette A., Tamargo J. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation, *Europace.* (2011)
155. Boriani G., Capucci A., Strocchi E., Calliva R., Santarelli A., Biffi M., et al. Flecainide acetate: concentration-response relationships for antiarrhythmic and electrocardiographic effects, *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1993;13: 211–219
156. Englund A. The safety of flecainide treatment of atrial fibrillation: long-term incidence of sudden cardiac death and proarrhythmic events, *J. Intern. Med.* 2011;270: 281–290.
157. Podrik P, Anderson KJ, for the Propafenone Multicenter study group. Safety and tolerability of long-term propafenone therapy for supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1996; 78: 430-434.
158. Hopson JR, Buxton AE, Rinkemberger RL, Nademanee K, Heilman JM, Kienzle MG, for the Flecainide supraventricular tachycardia study group. Safety and utility of flecainide acetate in the routine care of patients with supraventricular tachyarrhythmias: results of a multicenter trial. *Am J Cardiol* 1996; 77: 72A-82A.

159. Hondeghem LM, Katzung BG. Antiarrhythmic agents: Modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 387-423.
160. Tamargo J, Valenzuela C, Delpón E. New insights into the pharmacology of sodium channel blockers. *Eur Heart J* 1992; 13(supl F): 2-13
161. Yang F, Hanon S, Lam P, Schweitzer. Quinidine revisited. *Am J Med* 2009; 122: 317-321.
162. Viskin S, Wild AA, Guevara-Valdivia ME, et al. Quinidine, a life-saving medication for Brugada Syndrome, is inaccessible in many countries. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61 2383-2387.
163. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation.* 2004; 110:1731-1737.
164. Belhassen B. Is Quinidine the ideal drug for Brugada syndrome? *Heart Rhythm.* 2012; 9: 2001-2002.
165. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Recent Advances in Short QT Syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:149.
166. Karlsson E. Clinical pharmacokinetics of procainamide. *Clin Pharmacokinet.* 1978;3:97-107
167. Ribeiro C, Longo A. Procainamide and disopyramide. *Eur Heart J.* 1987;8 Supple A: 11-19.
168. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, Marketou ME, Chlouverakis GI, Vardas PE. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for

- the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2007;99:1721-1725.
169. Girard SE, Munger TM, Hammill SC, Shen WK. The effect of intravenous procainamide on the HV interval at electrophysiologic study. *J Interv Card Electrophysiol.* 1999;3:129-137.
170. Twidale N, Heddle WF, Tonkin AM. Procainamide administration during electrophysiology study-utility as a provocative test for intermittent atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988; 11:1388-97.
171. Ortiz M, Martín A, Arribas F, Coll-Vinent B, Del Arco C, Peinado R et al. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J.* 2017;38:1329-1335.
172. Brogden RN, Todd PA. Disopyramide. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs.* 1987;34:151-87.
173. Verlinden NJ, Coons JC. Disopyramide for Hypertrophic Cardiomyopathy: A Pragmatic Reappraisal of an Old Drug. *Pharmacotherapy.* 2015;35:1164-72.
174. Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, et al. Lidocaine in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it improve survival? *Resuscitation.* 1997;33:199–205.
175. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, Rea T, Nichol G, Morrison LJ et al. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2016 ;374:1711-22.

176. Tagami T, Yasunaga H, Yokota H. Antiarrhythmic drugs for out-of-hospital cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation. *Crit Care*. 2017;21:59.
177. Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation*. 2007;116:1137-44.
178. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M et al. Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1053-8.
179. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Europea, *Eur. Heart J*. 2016; 37: 2893–2962.
180. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J. et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J*. 2015; 36: 2793–2867.
181. Siebels J, Cappato R, Ruppel R, Schneider MAE , Kuck KH. Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Am J Cardiol* 1993;72:109F–13F.
182. Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-adrenoceptors. Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. *Beta-blockers in clinical practice*. London: Churchill Livingstone; 1996. pp. 9-86.
183. 2. Tamargo JL, Delpón E. Optimisation of β -blockers pharmacology. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl. 5:S8-10.

184. Frishman WH, Lazar EJ, Gorodokin G. Pharmacokinetic optimisation of therapy with beta-adrenergic-blocking agents. *Clin Pharmacokinet.* 1991;20:311-8.
185. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341–62.
186. Frishman WH. Multifactorial actions of beta-adrenergic blocking drugs in ischemic heart disease: current concepts. *Circulation.* 1983;67 Suppl. I:I11-8
187. Cleland JG, Dargie HJ. Arrhythmias, catecholamines and electrolytes. *Am J Coll Cardiol.* 1988;62:55-9.
188. Yusuf S, Lessem J, Pet J, et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens.* 1993;11 Suppl.4:S61-73.
189. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999:1730-7.
190. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, et al. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol. *Am J Cardiol.* 1990;66:251-60.
191. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet.*2001;357:1385-90.
192. Rydén L, Ariniego R, Arnman K, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med.* 1983;308:614-8.

193. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37:267–315
194. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e139–e228.
195. Huang B, Huang F, Zuo Z, et al. Meta-analysis of relation between oral β -blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015;115:1529–1538
196. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, et al. B-Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2710-20.
197. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, et al. KAMIR Investigators. Prognostic impact of beta-blocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019;83:410–417.
198. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, Atar D, Otterstad JE. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:12–20.

199. Brugada J, Demosthenes G, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Jeroen J, Bax JJ et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2019;00:1-66
200. Amsterdam EA, Kulcyski J, Ridgeway MG. Efficacy of cardioselective beta-adrenergic blockade with intravenously administered metoprolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *J Clin Pharmacol* 1991;31:714-718.
201. Brubaker S, Long B, Koyfman A. Alternative treatment options for atrioventricular-nodal-reentry tachycardia: an emergency medicine review. *J Emerg Med* 2018;54:198-206.
202. Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. *Europace* 2019;21:194-207.
203. Winniford MD, Fulton KL, Hills LD. Long-term therapy of paroxysmal supra-ventricular tachycardia: a randomized, double-blind comparison of digoxin, propranolol and verapamil. *Am J Cardiol* 1984;54:1138-1139.
204. Mauritson DR, Winniford MD, Walker W, Rude RE, Cary JR, Hillis L. Oral verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia: a long-term, double-blind randomized trial. *Ann Intern Med* 1982;96:409-412.
205. Sakurai M, Yasuda H, Kato N, Nomura A, Fujita M, Nishino T, Fujita K, Koike Y, Saito H. Acute and chronic effects of verapamil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1983;105:619-628.

206. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, Troup PJ, Jackman WM, Zipes DP. Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1980;62:996-1010
207. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, et al. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart*.1999;82:170
208. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235–43.
209. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2007;28:1351–7.
210. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprololCR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:139-46
211. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J*. 2001;22:1504-10.
212. Katritsis D, Panagiotakos DB, Karvouni E, et al. Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of

- sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003;92:1116-9.
213. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome—a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013;168:915–21.
214. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho FE, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2002;106:69–74.
215. Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, et al. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Am J Med.* 2016;129:468-475.
216. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *The New England Journal of Medicine.* 2000;342:913-920.
217. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, et al. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a network regression meta-analysis. *PACE.* Aug 2013;36:1017- 1023.
218. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *The New England Journal of Medicine.* Jul 13 1995;333(2):77-82.

219. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet*. 1997;349:667-674.
220. Camm AJ, Paul V. Sotalol for paroxysmal supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol*. 1990;65:67A-73A; discussion 82A-83A.
221. Kerin NZ, Jacob S. The efficacy of sotalol in preventing postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Med* 2011;124:875.e1-e9
222. Antz M, Cappato R, Kuck KH. Metoprolol versus sotalol in the treatment of sustained ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26: 627–35.
223. Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990; 65:Suppl: 74A-81A
224. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet*. 1996 Jul 6;348:7-12.
225. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al: Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Eng Med* 2011;365:2268-2276.
226. Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Kober L. Efficacy and safety of dronedronone: A review of randomized trials. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:189-199.

227. Singh BN, Ellrodt G, Petter CI. Verapamil a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1978;15:169-197
228. Hussaini MH, Kuvasnicka J, Ryden L et al. Action of verapamil on sinus node, atrioventricular and intraventricular conduction. *Br Heart J.* 1973;35:734-737.
229. Spurrel RA, Krikler DM, Sowton GE. The effect of verapamil on the electrophysiological properties of the anomalous atrioventricular connections in Wolf-Parkinson-White syndrome. *Br Heart J.* 1976;36:256-257
230. Huycke EC, Sung RJ, Dias VC, Milstein S, Hariman RJ. Intravenous diltiazem of termination of reentrant supraventricular tachycardia: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1989. 13; 538-544
231. Hamilton Dougherty A, Jackman WM, Naccarelli GV, Friday KJ, Dias VC. Acute conversion of paroxysmal supraventricular tachycardia with intravenous diltiazem. *Am J Cardiol* 1992. 70; 587-592
232. Steinberg JS, Katz RJ, Bren GB.N, Buff LA, Varghese PJ. Efficacy of oral diltiazem to control ventricular response in chronic atrial fibrillation at rest and eduring exercise. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9: 405-411.
233. Lundstrom T, Fyden L. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:86-90
234. Sung RJ, Keung EC, Nguyen NX, Huycke EC. Effects of beta-adrenergic blockade on verapamil-responsive and verapamil-

- irresponsive sustained ventricular tachycardias. *J Clin Invest.* 1988;81:688–99.
235. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2019, 20;140(8):e382-e482
236. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems -10th revision. Fifth edition, Geneva; 2016.
237. Williams B, Mancia G, Wilko Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:104-810
238. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care,* 2010; S1: S62-S69.
239. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003;24(17):1601-10.
240. Moya-i-Mitjansa A, Rivas-Gándaraa N, Sarrias-Mercèa A, Pérez-Rodóna J, Roca-Luque I. Síncope. *Rev Esp Cardiol.* 2012;75: 755-765.
241. Vanerio Balbela G, López Achigar G, Pintos Á, Vanerio de León A, Vidal Amaral L, Fernández Banizi P. Síncope, presíncope y

- mareos en el adulto mayor: utilidad de la prueba de inclinación en el proceso diagnóstico. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007;42:11-19.
242. Januzzi JL, DL Mann. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca. Mann DL, Zipes DL, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald Tratado de Cardiología. 10^a Ed. Barcelona. Elsevier España; 2016. pp 454-473.
243. Ponikowski P., A. Voors A. A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69;1167.e1-1167.e85
244. Shohat-Zabarski R, Iakobishvili Z, Kusniec J, Mazur A, Strasberg B. Paroxysmal atrioventricular block: clinical experience with 20 patients. *Int J Cardiol.* 2004;97:399–405.
245. Knudsen MB, Thøgersen AM, Hjortshøj SP, Riahi S. The impact of drug discontinuation in patients treated with temporary pacemaker due to atrioventricular block. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:1255–1258.
246. Lee JH, Ryu HM, Bae MH, et al. Prognosis and natural history of drug-related bradycardia. *Korean Circ J.* 2009;39:367–371.
247. Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, et al. Compromising bradycardia: management in the emergency department. *Resuscitation.* 2007;73:96–102.
248. Deal N. Evaluation and management of bradydysrhythmias in the emergency department. *Emerg Med Pract.* 2013;15(9):1-15
249. Chihrin SM, Mohamed U, Yee R, et al. Utility of isoproterenol in unmasking latent escape rhythm in pacemaker dependent patients undergoing pacemaker replacement. *Am J Cardiol.* 2008;101:631–3.

250. Dhingra RC, Winslow E, Pouget JM, et al. The effect of isoproterenol on atrioventricular and intra-ventricular conduction. *Am J Cardiol.* 1973;32:629–36.
251. Matthews IG, Tresham IA, Parry SW. Syncope in the older person. *Cardiol Clin.* 2015;33:411–421.
252. Lu HT, Kam J, Nordin RB, et al. Beta-blocker use and risk of symptomatic bradyarrhythmias: A hospital-based case-control study. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13:749–759.
253. Sweney MO. Not So Temporary Pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:1259.
254. Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ. Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3:1059–1071.
255. Shenasa M, Kenker S, Mahmud R, Lehmann M, Estrada A, Akhtar M. Effect of amiodarone on conduction and refractoriness of the His-Purkinje system in the human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4:105–110.
256. Singh BN. Mechanism of action of antiarrhythmic agents: focus on propafenone. *J Electrophysiol.* 1987;1:503–516.
257. Mundi S, Pindiprolu B, Simunovic N, Bhandari M. Similar mortality rates in hip fracture patients over the past 31 years. *Acta Orthop.* 2014 Feb;85(1):54-9.
258. Aschkenasy MT, Rothenhaus TC. Trauma and falls in the elderly. *Emerg Med Clin North Am.* 2006 May;24(2):413-32
259. Bergeron E, Lavoie A, Clas D, Moore L, Ratte S, Tetreault S, et al. Elderly trauma patients with rib fractures are at greater risk of death and pneumonia. *J Trauma.* 2003 Mar;54(3):478-85.

260. Beedham W, Peck AG, Richardson BSE, Tsang CK, Fertleman DM, Shipway DJH. Head injury in the elderly – an overview for the physician. *Clin Med (Lond)*. 2019 Mar; 19(2): 177–184.
261. Seides SF, Josephson ME, Batsford WP, Weisfogel GM, Lau SH, Dameto AN. The electrophysiology of propranolol in man. *Am Heart J*. 1974;88:733–741.
262. Rizzon P, Di Biase M, Chiddo A, Mastrangelo D, Sorgente L. Electrophysiological properties of intravenous metoprolol in man. *Br Heart J*. 1978;40:650–655.
263. Dargie H, Rowland E, Krikler D. Role of calcium antagonists in cardiovascular therapy. *Br Heart J*. 1981;46:8–16.
264. Klein GJ, Gulamhusein S, Prystowsky EN, Carruthers SG, Donner AP, Ko PT. Comparison of the electrophysiologic effects of intravenous and oral verapamil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1982;49:117–124.
265. Alboni P, Shantha N, Filippi L, et al. Clinical effects of digoxin on sinus node and atrioventricular node function after pharmacologic autonomic blockade. *Am Heart J*. 1984;108:1255–1261.
266. Flory JH, Ky B, Haynes K, S MB, Munson J, Rowan C, Strom BL, Hennessy S. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open*. 2012;2:e000888.
267. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, Escobar MA, Corzo R, Garcia-Dominguez G, Lechuga V, Gomez F. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract*. 2011;65:1250–8.

