

Eduardo Flores-Umanzor^{a,b,◇}, Pedro L. Cepas-Guillen^{a,b,◇},
Laura Sanchis^{a,b}, Ander Regueiro^{a,b}, Maribel Díaz-Ricart^{b,c}
y Xavier Freixa^{a,b,*}

^aDepartamento de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital
Clínic, Barcelona, España

^bInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),
Barcelona, España

^cDepartamento de Hematopatología, Centro Diagnóstico Biomédico,
Hospital Clínic, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: freixa@clinic.cat (X. Freixa).

◇ Ambos autores han contribuido por igual a este artículo.

On-line el 7 de julio de 2022

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Infante De Oliveira E, et al. Long-term Event Reduction After Left Atrial Appendage Closure. *Results of the Iberian Registry II Rev Esp Cardiol.* 2019;72:449-455.
2. Freixa X, Cepas-Guillen P, Flores-Umanzor E, et al. Pulmonary ridge coverage and device-related thrombosis after left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention.* 2021;16:e1288-e1294.
3. Wang B, Wang Z, Fu G, et al. Left Atrial Spontaneous Echo Contrast and Ischemic Stroke in Patients Undergoing Percutaneous Left Atrial Appendage Closure. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:723280.
4. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res.* 2019;115:31-45.
5. Fatkin D, Loupas T, Jacobs N, Feneley MP. Quantification of blood echogenicity: evaluation of a semiquantitative method of grading spontaneous echo contrast. *Ultrasound Med Biol.* 1995;21:1191-1198.
6. Fontenla A, Gómez-Blázquez I, Corros-Vicente C, et al. Percutaneous left atrial appendage closure in the presence of thrombus: a single-center experience. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:886-888.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.03.022>

0300-8932/ © 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Valor predictivo de la respuesta a la atropina en pacientes con bradiarritmia en presencia de fármacos bradicardizantes



Predictive value of atropine response in patients with bradyarrhythmia in the presence of bradycardic drugs

Sr. Editor:

El 21% de los ingresos en urgencias por bradicardia sintomática se deben a bradicardias en presencia de fármacos frenadores (PFF)¹. En este contexto son frecuentes los ingresos prolongados y las actuaciones invasivas (marcapasos transitorio, fármacos como isoprenalina, etc.). Las guías de práctica clínica recomiendan en este contexto esperar al aclaramiento de fármacos, que normalmente se alcanza tras 5 semividas, aunque depende de múltiples factores, algunos inherentes al paciente (peso, edad, función renal, etc.)² y otros dependientes del fármaco inductor de bradicardia^{3,4}; además, en conjunto, son relativamente impredecibles. El tratamiento de los pacientes con PFF conlleva una elevada tasa de complicaciones, hospitalizaciones prolongadas y, ocasionalmente, implantes de marcapasos innecesarios.

La atropina es un fármaco cuya acción antagoniza selectivamente con el receptor muscarínico en un efecto neto parasimpático. En el corazón, incide especialmente en el nódulo sinusal y el nódulo auriculoventricular (AV), causa un aumento de la frecuencia cardíaca y mejora la conducción auriculoventricular. La atropina se ha utilizado para el tratamiento de la bradicardia sintomática en diferentes contextos como el infarto agudo de miocardio, situaciones vagales y también en PFF¹, con resultados aceptables.

Postulamos que la acción transitoria de la atropina en el contexto de PFF tiene utilidad diagnóstica para identificar precozmente a los pacientes que conservarán la indicación de marcapasos tras el periodo de aclaramiento, es decir, que eran pacientes con PFF y no inducida por ellos.

Para ello se realizó un estudio de observacional prospectivo en una cohorte de pacientes consecutivos con PFF (tratados con bloqueadores beta, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos o digoxina) durante 1 año (de enero de 2017 a enero de 2018), con el objetivo de describir la tasa de respuesta negativa (RN) a la atropina y estimar su capacidad predictiva de necesidad de marcapasos. Se excluyó a los pacientes con otro tipo de fármacos antiarrítmicos y a los que no firmaron el consentimiento informado

aceptado por el Comité Ético del Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Tenerife, España).

A su llegada se les realizó un electrocardiograma (ECG) basal y monitorización electrocardiográfica. Después se administró 1 mg de atropina intravenosa y se tomó tira de ritmo durante los primeros 3 min y también cuando hubo cambios en la frecuencia cardíaca durante el seguimiento, esperando hasta 10 min después de la administración del fármaco. Se describen 2 tipos de respuesta: a) RN: sin cambio en la frecuencia sinusal en el contexto de bradicardia sinusal, sin mejoría en el grado de bloqueo AV, incluida la fibrilación auricular (FA) bloqueada, o sin aumento en la frecuencia cardíaca ventricular en pacientes que presentan FA lenta, y b) respuesta positiva: aumento de la frecuencia sinusal en pacientes con bradicardia sinusal, normalización o mejoría de la conducción AV en el contexto de bloqueo AV o aumento de la frecuencia ventricular en presencia de FA lenta. La decisión de implantar marcapasos se tomó independientemente del resultado del test al menos 48 h después de la última toma; todos los pacientes suspendieron los fármacos cronotrópicos negativos desde el momento del ingreso y nunca se reanudaron en los 3 meses posteriores. Los pacientes con marcapasos pasaron una visita después del alta (7-10 días) en la que se optimizaron los parámetros de programación para priorizar la conducción AV y sinusal intrínseca. A los 3 meses se evaluaron los porcentajes de estimulación en la cámara de interés (estimulación ventricular en caso de bloqueo AV o FA y estimulación auricular en el de bradicardia sinusal).

Se incluyó en el estudio a 46 pacientes. Las características basales se muestran en la [tabla 1](#). Presentaron una RN 16 pacientes (34,8%). A 33 pacientes (71,7%) se les implantó un marcapasos. Los pacientes con RN que a los 3 meses habían requerido implante de marcapasos fueron el 100% (n = 16; a 1 paciente no se le implantó por fallecimiento durante ingreso). Los pacientes con respuesta positiva a los que finalmente se implantó un marcapasos fueron el 51,5% (n = 17) y la diferencia fue estadísticamente significativa (p = 0,003). Además, el tipo de respuesta fue la única variable que se relacionó de manera independiente (p = 0,009) como predictor de marcapasos tras ajuste por otras variables evaluadas que se relacionaron sin ajuste (filtrado glomerular y QRS ancho). Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron del 41,2, el 66,6, el 58,3 y el 91% en el momento del test. A los 3 meses, los valores fueron del 38,9, el 68,7, el 58,3 y el 100%.

Tabla 1

Características de los pacientes estudiados en función de la respuesta a la atropina y de si se les implantó marcapasos

Características de los pacientes	Respuesta negativa	Respuesta positiva	p
Pacientes	16	31	
Edad (años)	77,5 [74,8-83]	78,5 [73-81,8]	NS
Varones	11 (68,5)	21 (67,7)	NS
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	59,5 [38,8-77,5]	42,5 [28,8-64,7]	0,18
<i>Tratamiento previo</i>			
Bloqueadores beta	13 (81,2)	26 (83,8)	NS
Digoxina	1 (6,2)	9 (29)	0,074
Colirio con bloqueadores beta	2 (12,5)	1 (3,2)	NS
Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos	0	2 (6,4)	NS
Tiempo desde la última toma (h)	12 [9-18]	12 [9,25-15]	NS
<i>Electrocardiograma</i>			
BAV/FA bloqueada	15 (93,7)	19 (61,2)	0,025
FA lenta	1 (17,4)	8 (21,7)	NS
Bradycardia sinusal	0	3 (21,7)	NS
QRS ancho	11 (68,7)	14 (45,2)	0,157
Frecuencia ventricular < 40 lpm	7 (43,7)	13 (41,9)	NS
Características de los pacientes según implante de marcapasos	Con marcapasos	Sin marcapasos	p
Pacientes	33	13	
Edad (años)	79 [75-83]	76 [72-80]	NS
Varones	25 (75,7)	7 (53,8)	NS
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	56 [38-76]	34 [16-60]	0,059
<i>Tratamiento previo</i>			
Bloqueadores beta	28 (84,8)	11 (84,6)	NS
Digoxina	7 (21,2)	3 (23,1)	NS
Colirio con bloqueadores beta	3 (1)	0 (0)	NS
Tiempo desde la última toma (h)	12 [9-16]	12 [10-15]	NS
<i>Electrocardiograma</i>			
BAV/FA bloqueada	25 (75,2)	9 (69,2)	NS
FA lenta	5 (15,1)	4 (30,7)	NS
Bradycardia sinusal	3 (4,3)	0	NS
QRS ancho	21 (63,6)	4 (30,7)	0,045
Frecuencia ventricular < 40 lpm	14 (42,4)	6 (46,1)	NS
<i>Respuesta a atropina</i>			
Negativa	16 (48,5)	0	0,003
Positiva	17 (51,5)	13 (100)	0,003

BAV: bloqueo auriculoventricular; FA: fibrilación auricular; NS: no significativo. Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

De aquellos a los que se implantó marcapasos, los pacientes con RN presentaron un mayor porcentaje de estimulación (el 94,4 frente al 71,4%; $p = 0,04$) que los pacientes con respuesta positiva.

El dato más significativo de esta serie es que el 100% de los pacientes con RN tuvieron indicación de marcapasos y un alto porcentaje de estimulación en los primeros 3 meses del seguimiento. Sin embargo, los datos no apuntan a que el test, en caso de ser positivo, tenga una utilidad clínica relevante. Es posible que esta sencilla y segura maniobra permitiera evitar la espera al implante cuando los pacientes acuden a urgencias por PFF, así como las posibles complicaciones y costes asociados con ingresos más largos. Los resultados de esta serie respaldan la conveniencia de evaluar de manera prospectiva y aleatorizada el test de atropina junto con otras variables reportadas previamente como predictoras de necesidad de implante de marcapasos en pacientes con PFF².

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

L. Álvarez-Acosta es el autor al que corresponden la idea inicial del estudio, el diseño y la elaboración del primer borrador del manuscrito. L. Anmad Shihadeh se encargó de la recogida de datos de los pacientes, colaboró en el diseño y además realizó análisis estadísticos y de revisión del manuscrito. L.I. Pérez-Méndez se encargó de la supervisión metodológica del estudio, además del análisis estadístico y de la corrección de todas las versiones del manuscrito. N. Torres González se encargó de la recogida de datos de los pacientes, colaboró en el diseño y en la revisión del manuscrito. P. Ruiz-Hernández colaboró con el diseño y la elaboración del primer borrador del manuscrito, además de las sucesivas correcciones. J. Hernández-Afonso colaboró con el diseño del estudio, con el análisis de los datos y con las revisiones del manuscrito.

FINANCIACIÓN

Sin financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

Luis Álvarez-Acosta^{a,*}, Leydimar Anmad Shihadeh^a,
Lina I. Pérez-Méndez^b, Nerea Torres González^a,
Pablo Ruiz-Hernández^c y Julio Hernández-Afonso^a

^aServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^bUnidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: luisalvarez82@gmail.com

(L. Álvarez-Acosta).

On-line el 4 de mayo de 2022

BIBLIOGRAFÍA

1. Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, et al. Compromising bradycardia: Management in the emergency department. *Resuscitation*. 2007;73:96–102.
2. Jordán-Martínez L, Rivera-López R, Bermúdez-Jiménez F, et al. Atrioventricular block in patients undergoing treatment with bradycardic drugs. Predictors of pacemaker requirement. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:554–560.
3. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:e51–e156.
4. Michele Brignole P, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:2281–2329.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2022.04.003>

0300-8932/ © 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Descripción de una nueva variante en *FHL1* asociada a miocardiopatía hipertrófica con presentación precoz y agresiva



Description of a novel variant in the *FHL1* gene associated with hypertrophic cardiomyopathy with early and aggressive presentation

Sr. Editor:

Se presenta el caso de un niño de 9 años, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedades cardiovasculares, que sufrió una parada cardíaca extrahospitalaria mientras jugaba al fútbol en el colegio. Después de 7 min de maniobras de reanimación avanzada, el paciente recuperó la circulación espontánea.

Al ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, el electrocardiograma (ECG) del paciente mostraba ritmo sinusal, ondas T aplanadas y depresión del segmento ST en las derivaciones inferolaterales y ondas Q patológicas en aVR (figura 1A). La ecocardiografía mostró hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) asimétrica, con tabique interventricular de 21 mm (*Z score* > +6), función sistólica conservada y movimiento anterior sistólico de la válvula mitral, lo que motivaba un gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) de hasta 90 mmHg, con posterior insuficiencia mitral moderada (figuras 1B y C). La exploración neurológica fue normal, sin afectación de los músculos o las articulaciones de las extremidades y sin aumento anómalo de la creatinina. Doce días después del ingreso, se implantó un desfibrilador automático (DAI) subcutáneo en prevención secundaria. El paciente tuvo una recuperación satisfactoria, comenzó tratamiento con propranolol y permaneció asintomático hasta 1 año después, cuando tuvo una descarga apropiada del DAI.

Se recogió una muestra de sangre para el análisis de exoma clínico mediante secuenciación de nueva generación (NGS) que incluyó 199 genes relacionados con cardiopatía. Se identificó una nueva variante *nonsense* en el exón 2 del gen *FHL1* (cromosoma X) en hemicígosis: NM_001159699: c.144dupT;p. (Asp49*), que se consideró probablemente patógena (figura 1D). No se encontraron otras variantes relevantes en genes asociados con miocardiopatía hipertrófica (MCH).

Se hicieron pruebas genéticas y clínicas a la madre y los 2 hermanos del paciente. Se demostró que la madre era portadora de la variante, con fenotipo normal. Los hermanos no tenían un fenotipo ecocardiográfico con alteraciones, aunque el ECG del

hermano mayor mostró anomalías sutiles, como ondas Q patológicas y ondas T aplanadas en las derivaciones laterales. El resultado del estudio genético de cosegregación fue negativo en el hermano menor, pero la variante sí estaba presente en el hermano mayor. También se hizo la prueba a la abuela, las tías y el tío maternos; todos presentaron un fenotipo normal y ninguno era portador de la mutación (figura 1E). No se pudo hacer la prueba al abuelo materno del caso índice porque ya había fallecido. En este escenario, ni los tíos ni la abuela eran portadores de *FHL1* c.144dupT, por lo que se supone que la variante sería una mutación *de novo* en la madre.

Se describe el caso de un niño con MCH, cuya presentación fue un episodio de muerte súbita recuperada, portador de una nueva variante no descrita antes y probablemente patogénica en un gen no sarcomérico con patrón de herencia ligada al cromosoma X. Se ha descrito que *FHL1* es un gen patogénico implicado en la etiología de varias miopatías esqueléticas, a veces junto con miocardiopatía dilatada, no compactada o, con más frecuencia, hipertrófica^{1,2}. Se encuentra en el cromosoma Xq26.3 y codifica el dominio *four and a half LIM domains protein 1* (LIM 4.5 1), un miembro de la familia de proteínas LIM. Cada dominio LIM contiene 2 dedos de zinc de unión, que están muy conservados. Las mutaciones que afectan a estas regiones suelen ser patogénicas^{2,3}. *FHL1* es la principal isoforma en el músculo esquelético y cardíaco y desempeña un papel importante en la síntesis de proteínas sarcoméricas, la integridad y la señalización intracelulares, la transcripción génica y la detección de estrés biomecánico².

Además, cada vez hay más pruebas de que algunas mutaciones en *FHL1* también podrían explicar la patogénesis de casos atípicos de MCH aislada que no se puede explicar por mutaciones sarcoméricas tradicionales. *FHL1* es el único miembro de la familia de proteínas LIM con diferentes variantes de empalme (*splicing*) y sus mutaciones generan péptidos dañinos que causan hipertrofia cardíaca, disfunción diastólica o deterioro de la contractilidad miocárdica^{1,4}.

La tabla 1 resume las publicaciones previas de los pocos casos y familias con MCH sin miopatía que se han relacionado con variantes de *FHL1* (en heterocigosis o hemicígosis). El patrón de HVI es heterogéneo y hay algunos casos notificados de anatomía «esponjosa» que no cumplen los criterios de VI no compactado^{4,5}. Los varones portadores de variantes truncadas tienden a presentar un curso clínico muy agresivo y precoz tanto de la insuficiencia cardíaca avanzada como de las arritmias ventriculares malignas. En cambio, las mujeres heterocigotas descritas hasta la fecha presentan una afectación cardíaca más leve¹.