

## Artículo original

## Bloqueo auriculoventricular en pacientes en tratamiento con fármacos bradicardizantes. Variables predictoras de la necesidad de implante de marcapasos



Laura Jordán-Martínez<sup>a,b,\*</sup>, Ricardo Rivera-López<sup>a,b</sup>, Francisco Bermúdez-Jiménez<sup>a,b</sup>, Juan Jiménez-Jaimez<sup>a,b</sup>, Javier Alzueta<sup>c</sup>, Alberto Barrera-Cordero<sup>c</sup>, Ricardo Rivera-Fernández<sup>d</sup>, Manuel Jiménez-Navarro<sup>c</sup>, Miguel Álvarez<sup>a,b</sup> y Luis Tercedor<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria, ibs.GRANADA, Granada, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), UGC Corazón, Hospital Clínico Universitario de Málaga, CIBERCV, Universidad de Málaga (UMA), Málaga, España

<sup>d</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

## Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2019

Aceptado el 10 de septiembre de 2019

On-line el 22 de noviembre de 2019

## Palabras clave:

Bloqueo auriculoventricular  
Fármacos bradicardizantes  
Fármacos antiarrítmicos  
Marcapasos  
Síncope

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El bloqueo auriculoventricular (BAV) en presencia de fármacos bradicardizantes (FBZ) puede ser reversible, y está en controversia el implante de marcapasos. El objetivo es analizar la necesidad de tratamiento con marcapasos a medio plazo, tras la suspensión de los FBZ, e identificar factores predictoros.

**Métodos:** Se estudió a una cohorte de pacientes que acudieron a urgencias con BAV de alto grado mientras tomaban FBZ. Se estudió la persistencia de BAV tras la interrupción del fármaco, la recurrencia en los pacientes con resolución del BAV y las variables predictoras asociadas con la necesidad de marcapasos a los 3 años de seguimiento.

**Resultados:** De 127 pacientes (edad, 79 [71-83] años), en 60 (47,2%) se resolvió el BAV; de estos, en 40 (66,6%) el BAV recurrió en los 24 meses de seguimiento medio; 107 pacientes (84,3%) tuvieron indicación de implante de marcapasos pese a suspenderse los FBZ. Las variables asociadas con la necesidad de marcapasos a los 3 años en el multivariable fueron: frecuencia cardíaca < 35 lpm (OR = 8,12; IC95%, 1,82-36,17); síntomas diferentes del síncope (OR = 4,09; IC95%, 1,18-14,13) y QRS ancho (OR = 5,65; IC95%, 1,77-18,04). El tratamiento con antiarrítmicos no se asoció con necesidad de marcapasos (OR = 0,12; IC95%, 0,02-0,66).

**Conclusiones:** Más del 80% de los pacientes con BAV secundario a FBZ precisan implante de marcapasos a pesar de suspenderlos; los predictores son el QRS ancho, la frecuencia cardíaca < 35 lpm y la presentación clínica distinta del síncope.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Atrioventricular block in patients undergoing treatment with bradycardic drugs. Predictors of pacemaker requirement

## ABSTRACT

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

**Methods:** We performed a cohort study that included patients attending the emergency department with high-grade AVB in the context of BD. We studied the persistence of AVB after BD discontinuation, recurrence in patients with AVB resolution, and the predictive variables associated with pacemaker requirement at 3 years.

**Results:** Of 127 patients included (age, 79 [71-83] years), BAV 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 BD 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 AVB resolution (OR, 0.12; 95%CI, 0.02-0.66).

## Keywords:

Atrioventricular block  
Bradycardic drugs  
Antiarrhythmic drugs  
Pacemaker  
Syncope

\* Autor para correspondencia: Avda. de las Fuerzas Armadas 2, 3.º, 18014 Granada, España.  
Correo electrónico: [laura.jordan.1987@gmail.com](mailto:laura.jordan.1987@gmail.com) (L. Jordán-Martínez).

**Conclusions:** More than 80% of patients with AVB secondary to BD require pacemaker implantation despite drug discontinuation. Predictive variables were wide QRS, heart rate < 35 bpm, and clinical presentation other than syncope.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

BAV: bloqueo auriculoventricular  
FBZ: fármacos bradicardizantes

## INTRODUCCIÓN

El bloqueo auriculoventricular (BAV) se presenta con frecuencia en relación con la toma de fármacos bradicardizantes (FBZ)<sup>1</sup> como los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos y la digoxina.

Clásicamente se ha considerado que los FBZ son una causa reversible de BAV<sup>2–4</sup>, pero es difícil discernir en cada caso si estos fármacos son *per se* la causa del BAV o subyace un trastorno de la conducción. Son escasos los estudios que analizan la evolución y el pronóstico de los pacientes que sufren un BAV en el contexto de toma de FBZ<sup>1,5–8</sup>. Según la guía europea de práctica clínica<sup>2</sup>, los pacientes con BAV por causas reversibles, entre ellas los FBZ, no tendrían indicación de implante de marcapasos definitivo (indicación de clase III, nivel de evidencia C). La nueva guía de 2018 del *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*<sup>3</sup> 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 bloqueadores beta, sin esperar a un tiempo de aclaramiento (indicación de clase IIa, nivel de evidencia B). Además, basándose en trabajos recientes<sup>1,6,7</sup>, 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.

Por lo tanto, el abordaje del BAV de alto grado en tratamiento con FBZ resulta controvertido.

El objetivo es analizar la necesidad de implante de marcapasos a corto y medio plazo tras la suspensión del FBZ en una serie consecutiva de pacientes que acudieron a 2 servicios de urgencias con BAV de alto grado sintomático en el contexto de la toma de FBZ. Asimismo, identificar las 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.

## MÉTODOS

### Población de estudio

Se diseñó un estudio observacional de cohortes retrospectivo en el que se incluyó a 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 incluyó a todo paciente que, tras su estancia en urgencias, fuera dado de alta con los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica: 426.0 BAV completo, 426.1 BAV y BAV no especificado, 426.6 bloqueo cardiaco, 426.9 trastornos de conducción no especificados, 427.8 otras disritmias

cardiacas especificadas, 427.9 disritmia cardiaca no especificada, 780.2 síncope y colapso<sup>9</sup>. Entre los pacientes identificados (figura 1), se seleccionó a los que cumplían los siguientes criterios:

- Diagnóstico de BAV de tercer grado en ritmo sinusal o fibrilación auricular de segundo grado tipo Mobitz II o bloqueo 2:1.
- De estos, se seleccionó a los que seguían tratamiento con alguno de los siguientes FBZ: bloqueadores beta, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos o digoxina. Los antiarrítmicos tipo Ic (según la clasificación de Vaughan-Williams) y amiodarona se incluyeron como medicación concomitante, y también se les suspendieron a los pacientes incluidos en el presente análisis.
- Se excluyó a los pacientes que presentasen alguna de las siguientes comorbilidades: síndrome coronario agudo, potasemia  $\geq 6,5$  mEq/l, valores de digoxinemia  $> 2$  ng/ml, BAV secundario a ablación por radiofrecuencia e imposibilidad clínica para la suspensión del fármaco.

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético.

### Flujo de pacientes

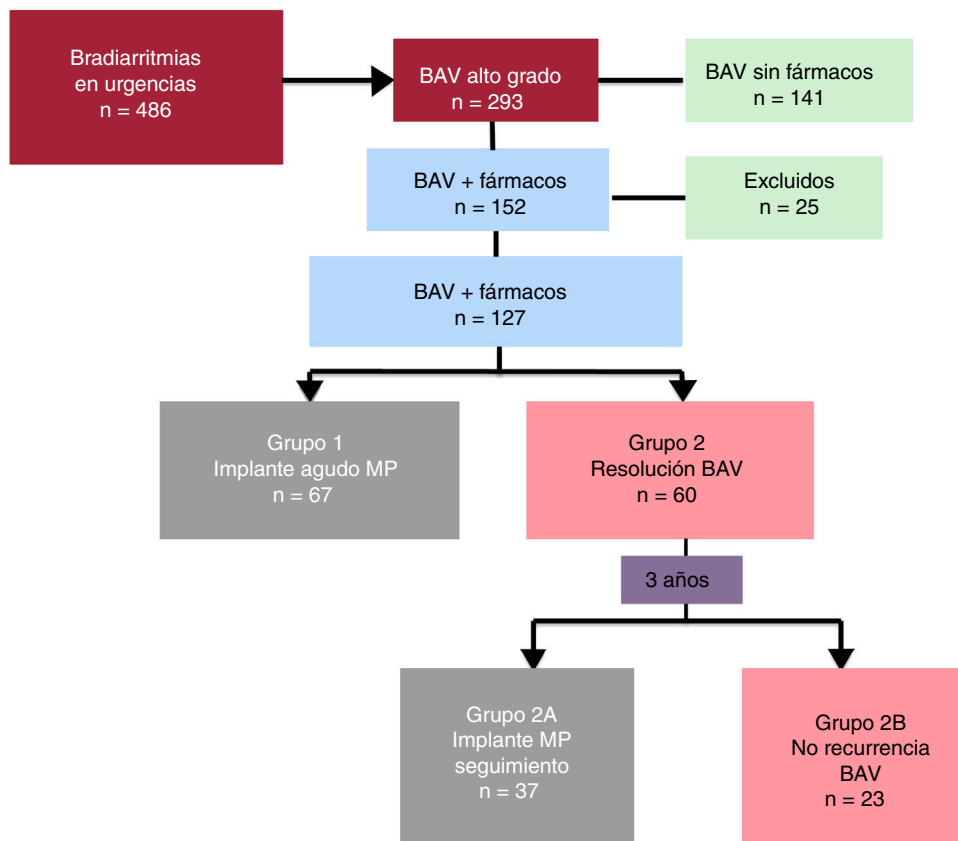
La muestra se dividió en 2 grupos (figura 1) en función de que se resolviera o no la bradiarritmia tras un periodo de aclaramiento del FBZ de 48 h, margen de tiempo elegido por ser similar a lo publicado en otros artículos<sup>1</sup> y porque abarca el periodo de semivida media de los FBZ analizados. El grupo 1 está formado por los pacientes con BAV que persistía a los que se implantó un marcapasos y el grupo 2, por aquellos con BAV resuelto y dados de alta de urgencias sin implante de marcapasos. En estos se analizó la tasa de recurrencia de BAV sintomático que motivara una nueva visita a urgencias una vez suspendido el FBZ a los 3 años de seguimiento; se dividió a los pacientes en grupo 2 A, con recurrencia e indicación de implante de marcapasos, y grupo 2 B, sin recurrencia.

### Variables analizadas

Se registraron las variables demográficas, los factores de riesgo cardiovascular, los síntomas que motivaban la consulta a urgencias, las cardiopatías previas, los electrolitos, la función renal medida a través de la creatinina sérica, la frecuencia cardiaca, la presencia de QRS ancho y la toma de FBZ y fármacos antiarrítmicos. Para una evaluación y un tratamiento más prácticos, la variable frecuencia cardiaca al ingreso se dividió en intervalos, y se escogió el punto de corte que más capacidad discriminativa ofrecía.

También se registró el tratamiento con marcapasos durante el primer ingreso o tras el alta y los eventos en el seguimiento: visita a urgencias por bradiarritmia sintomática, síncope, traumatismo y mortalidad a los 3 años como variables secundarias.

Finalmente, como variable principal, se estudió la necesidad de implante de marcapasos a los 3 años de seguimiento. Se incluyó como recurrencia solo a los pacientes en los que se constató el BAV en un registro electrocardiográfico (la variable secundaria mortalidad se valoró como ninguna recurrencia, salvo en los casos en que se hubiese constatado mediante ECG el BAV como causa del fallecimiento).



**Figura 1.** Flujo de pacientes. BAV: bloqueo auriculoventricular; MP: marcapasos.

## Seguimiento

El seguimiento se realizó por 2 cardiólogos empleando un protocolo común en ambos centros e igual para todos los pacientes y tomando datos recogidos de la historia clínica hospitalaria, de su centro de salud y llamadas telefónicas centralizadas para establecer si los pacientes habían sufrido alguna recurrencia o evento en el seguimiento. Si bien se completó el máximo seguimiento posible de todos los pacientes, para los análisis univariable y multivariable 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. Para analizar los traumatismos en el seguimiento y la mortalidad, se estableció otro punto de corte a los 3 años: este punto de corte se escogió por ser el seguimiento máximo que habían podido completar los pacientes incluidos más tardíamente, en 2015.

## Análisis estadístico

Para el análisis de variables cualitativas se empleó el test de la  $\chi^2$ ; las variables continuas se analizaron con la prueba de la U de Mann-Whitney y se expresaron como mediana [percentiles 25 y 75]. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se realizó un análisis multivariable con regresión logística para predecir la necesidad de marcapasos a los 3 años en el que se incluyeron las variables asociadas con la persistencia y la recurrencia del BAV en el análisis univariable con  $p < 0,20$ , aplicando el método de pasos sucesivos y eliminando del modelo aquellas con  $p > 0,05$ .

Posteriormente se analizó el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) del modelo de regresión logística para la

predicción de la necesidad de marcapasos a los 3 años, incluyendo solo las 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 y seleccionando el que mejor resultado ofreciese.

Los datos se analizaron empleando el paquete estadístico R.

## RESULTADOS

En la **figura 1** se puede apreciar el flujo de pacientes del estudio. De los 152 pacientes que consultaron en urgencias con BAV de alto grado 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). El seguimiento medio fue de 24 meses, y hubo 2 (1,5%) pérdidas en el seguimiento. Durante este, 40 pacientes del grupo 2 (66,6%) presentaron recurrencia del BAV y se les implantó marcapasos; en 37 de ellos recurrió en los 3 años posteriores al alta de urgencias (grupo 2A).

En el total de la muestra, 107 pacientes (84,36%) precisaron implante de marcapasos 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 2A) y solo en 23 (18,1%) el BAV se resolvió y no recurrió tras la suspensión de fármacos (grupo

**Tabla 1**

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

	Total (n = 127)	Persistencia de BAV (n = 67)	Sin persistencia de BAV (n = 60)	p
Varones	64 (50,4%)	36 (53,7%)	28 (46,7%)	0,427
Edad (años)	79 [71-83]	79 [70-83]	78 [71-83]	0,179
Modo de presentación				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%)	
Frecuencia cardiaca durante el BAV (lpm)	35 [30-40]	35 [30-40]	36 [32-40]	0,100
Creatinina	1,1 [0,8-1,6]	1,1 [0,8-1,4]	1,1 [0,9-1,6]	0,434
Intervalo QRS	120 [110-140]	130 [110-140]	115 [100-140]	0,110
Intervalo PR	210 [180-240]	220 [180-240]	200 [160-240]	0,523
QRS ancho	70 (55,1%)	42 (62,7%)	28 (46,7%)	0,070
Cardiopatía	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%)	
Fibrilación auricular	41 (32,3%)	16 (23,9%)	25 (41,7%)	0,032
Hipertensión arterial	108 (85,0%)	58 (86,6%)	50 (83,3%)	0,610
Diabetes mellitus	70 (55,1%)	40 (59,7%)	30,0 (50,0%)	0,272
Bloqueadores beta	99 (78,0%)	52 (77,6%)	47 (78,3%)	0,922
Antagonista del calcio	23 (18,1%)	13 (19,4%)	10 (16,7%)	0,689
Digoxina	15 (11,8%)	4 (6,0%)	11 (18,3%)	0,051
Flecainida	5 (3,9%)	2 (3,0%)	3 (5,0%)	0,666
Amiodarona	6 (4,8%)	2 (3,0%)	4 (6,7%)	0,420
Antiarrítmicos	11 (8,6%)	4 (6,0%)	7 (11,7%)	0,347
2 fármacos <sup>a</sup>	22 (17,3%)	6 (9,0%)	16 (26,7%)	0,008
Mortalidad <sup>b</sup>	25 (19,6%)	15 (22,3%)	10 (16,6%)	0,412

BAV: bloqueo auriculoventricular.

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

<sup>a</sup> Los pacientes con 2 fármacos estaban en tratamiento con digoxina o antiarrítmicos + bloqueadores beta o antagonista del calcio.<sup>b</sup> Mortalidad a los 3 años de seguimiento.

2 B) (figura 1). La mediana de tiempo hasta la recurrencia del BAV fue de 65 [12-201] días.

### Características basales y análisis univariable: variables relacionadas con la necesidad de implante agudo de marcapasos

En la tabla 1 se puede ver que la recuperación de la conducción auriculoventricular es más frecuente en los pacientes que toman 2 fármacos cronotropos negativos, (especialmente digoxina), tienen QRS estrecho, una frecuencia cardiaca más elevada o fibrilación auricular. Destaca que todos los pacientes en tratamiento con 2 fármacos presentaban fibrilación auricular.

### Mortalidad y eventos en el seguimiento

Respecto a la mortalidad a los 3 años, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 1 y 2 (tabla 1).

De los 40 pacientes con recurrencia del BAV, 16 (40%) tuvieron síncope; 8 (20%), presíncope y 16 (40%), astenia e intolerancia al esfuerzo.

En cuanto a los traumatismos con atención en urgencias en los 3 años de seguimiento, hubo tendencia a una mayor incidencia en el grupo 2 que en el 1 (el 13,3% [n = 8] frente al 4,4% [n = 3]; p = 0,11). 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.

### Comparación 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 2) en los que el BAV no recurrió a los 3 años de la suspensión del FBZ tenían en urgencias una frecuencia cardiaca más alta y una mayor prevalencia de QRS estrecho, presentación clínica como síncope o presíncope (respecto a la astenia o insuficiencia cardiaca) y tratamiento concomitante con antiarrítmicos. Aunque eran pocos los pacientes en tratamiento con digoxina, la necesidad de implante de marcapasos en este grupo era muy alta.

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

El análisis multivariable con regresión logística múltiple (tabla 3) 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

**Tabla 2**

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.

**Tabla 3**

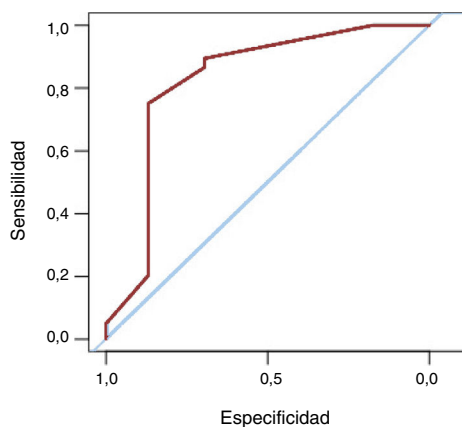
Factores asociados con la persistencia o recurrencia del BAV a los 3 años

Variable	OR bruta	p	OR ajustada	p
Frecuencia cardíaca < 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 <sup>5</sup> ]	0,071		0,998

BAV: bloqueo auriculoventricular; OR: odds ratio.

\* Modo de presentación diferente del síncope o el presíncope.

discriminación evaluada mediante el área bajo la curva ROC de 0,82 (0,71-0,94) (figura 2) 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%



**Figura 2.** 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.

para sensibilidad y el 87% para especificidad por ser el que mejor capacidad discriminativa ofrece.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran que casi el 85% de los pacientes que acudieron a urgencias con BAV en el contexto de toma de FBZ precisaron finalmente implante de marcapasos definitivo. Estos datos concuerdan con lo publicado previamente<sup>1,5-8</sup>, pero se presenta una serie de pacientes de 2 centros y con un tamaño muestral más amplio de cara a realizar análisis más sólidos. Además, se encontraron 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 llamar la atención sobre la trascendencia de estos resultados, que apuntarían a la necesidad de considerar un cambio en la práctica clínica. En primer lugar, según estos resultados y otros publicados<sup>1,5-8</sup>, en pocas ocasiones el BAV parece achacable exclusivamente a la toma de FBZ. Más bien parece indicar que los fármacos precipitan la manifestación de un trastorno de conducción latente. Por otro lado, la demora del implante del marcapasos,

a la espera de que se aclare el fármaco, puede tener consecuencias deletéreas para el paciente, derivadas del bajo gasto o por la necesidad de implante de marcapasos transitorio, con la consecuente comorbilidad asociada<sup>6</sup>, así como para el sistema sanitario por la prolongación de la estancia hospitalaria, especialmente en el área de urgencias o unidad coronaria.

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 avanzadas<sup>10</sup>, más susceptibles de sufrir bradicardia secundaria al tratamiento con FBZ<sup>11</sup>.

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<sup>1,6</sup>. Estos hallazgos, similares a lo publicado por otros autores como Zeltser et al.<sup>1</sup>, tienen una tasa de recurrencia cercana al 50%. Por su parte, Knudsen et al.<sup>6</sup> publicaron un interesante trabajo en el que analizaron a los pacientes que precisaron implante de marcapasos transitorio por BAV en el contexto de la toma de FBZ: alrededor del 90% termina precisando implante definitivo, con una tasa de complicaciones no desdeñable. En este contexto algunos autores han propuesto el implante de marcapasos independientemente de la toma de FBZ<sup>12</sup>. Es de destacar el gasto de recursos debido a la necesidad de monitorización mientras se elimina el FBZ, así como el riesgo de deterioro clínico de estos pacientes a la espera de un tratamiento definitivo. Por otra parte, tampoco es desdeñable el riesgo de síncope o muerte súbita de los pacientes a los que se da de alta tras recuperar la conducción auriculoventricular. En contraposición, no se debe perder de vista que el implante de marcapasos 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 farmacológico en comparación con una estrategia conservadora.

El aspecto innovador del presente trabajo 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. Estas variables se pueden obtener en una primera evaluación a pie de cama, que se anticipa a su evolución y disminuye las posibles complicaciones derivadas de la demora de su tratamiento definitivo, y señalar grupos de pacientes con comportamiento diferente en los que centrar estudios posteriores para seguir avanzando en el conocimiento. Se debe 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 cardíaca muy baja (< 35 lpm) o su presentación clínica no es síncope lo precisan en más del 90% de los casos. Por otro lado, los pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de los grupos IC y III<sup>13</sup> (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<sup>14–17</sup>. 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 nódulo auriculoventricular y carecer de acción en la conducción intrahisiana e infrahisiana<sup>18–22</sup>. Ello refuerza la idea de que la afección del His-Purkinje y su correcta identificación es crucial para tomar decisiones clínicas. De hecho, las variables electrocardiográficas identificadas como asociadas de manera independiente con la necesidad final de implante de marcapasos (QRS ancho y frecuencia cardíaca < 35 lpm) indican localización infrahisiana del BAV, una localización donde no cabe esperar que tengan influencia determi-

nante los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio ni la digoxina, lo que reforzaría la hipótesis de un trastorno subyacente de la conducción con alto riesgo de recurrencia aun sin FBZ. En el caso de la digoxina, si bien son pocos los pacientes en tratamiento con este fármaco (n = 15), es muy alta la tasa de recurrencia en ellos, por lo que aunque no entró finalmente a formar parte del modelo de regresión logística, se debe tener en cuenta.

Otro dato interesante es que los pacientes con síntomas más larvados, como astenia o insuficiencia cardíaca, parecen presentar con más frecuencia un trastorno permanente del sistema específico de conducción en comparación con aquellos que iniciaron con síncope o presíncope, en quienes es más probable que la bradiarritmia se resuelva sin recurrir. Una posible explicación al respecto podría ser que una clínica brusca como el síncope puede relacionarse con BAV paroxísticos, mientras que la insuficiencia cardíaca o la astenia podrían relacionarse con BAV persistentes y establecidos durante el periodo suficiente para dar una clínica más duradera. Respecto a lo anteriormente publicado, los datos no confirman los hallazgos de Osmonov et al.<sup>7</sup>, que indicaban que el antecedente de insuficiencia cardíaca podría ser un factor protector de la necesidad de marcapasos.

## Limitaciones

Este artículo presenta ciertas limitaciones. 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 trabajo no se excluyó 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 estuvieran tomando bloqueadores beta, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos o digoxina. 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.

Para terminar, en el presente estudio, el escaso número de pacientes con tratamiento antiarrítmico 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<sup>23,24</sup> ya han publicado cierto efecto de la ivabradina en el nódulo auriculoventricular, si bien este es menor.

## CONCLUSIONES

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. A medio plazo, más del 80% de los pacientes precisan tratamiento con marcapasos. Existen variables predictoras que pueden ayudar a anticipar el implante sin esperar a nuevas recurrencias, con lo que se evitan las complicaciones asociadas.

## FINANCIACIÓN

No se ha recibido financiación para la realización del estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno que declarar.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El BAV en pacientes que reciben FBZ es un reto clínico frecuente y su tratamiento actualmente es controvertido.
- Existen pocos estudios sobre la evolución y el pronóstico de estos pacientes, pero lo publicado hasta ahora indica una alta tasa de recurrencia de BAV a pesar de la interrupción de la medicación.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Con el presente estudio se aportan datos de la muestra más amplia de pacientes con el periodo de seguimiento más largo publicado hasta la fecha.
- Se encontró una alta tasa de implante de marcapasos, tanto agudo como durante el seguimiento, y se identificó una serie de variables predictoras.
- Se analiza también la tasa de síncope y traumatismos asociados con la recurrencia del BAV, y es considerable, con la repercusión clínica que conlleva en edades avanzadas.
- La alta capacidad de discriminación del modelo predictor, basado en características clínicas y electrocardiográficas, facilita la identificación precoz de pacientes con BAV en el contexto de toma de FBZ que finalmente necesitarán un marcapasos definitivo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zeltser D, Justo D, Halkin A, et al. Drug-induced atrioventricular block: prognosis after discontinuation of the culprit drug. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:105–108.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), 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). *Europace*. 2013;15:1070–1118.
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Con-

duction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:932–987.

- Mangrum JM, DiMarco JP. The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med*. 2000;342:703–709.
- 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.
- 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.
- Osmonov D, Erdinler I, Ozcan KS, et al. Management of patients with drug-induced atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:804–810.
- Lee JH, Ryu HM, Bae MH, et al. Prognosis and natural history of drug-related bradycardia. *Korean Circ J*. 2009;39:367–371.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España. Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica. Disponible en: [https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index\\_9\\_mc.html#search=&flags=111100&flagsLT=1111111&searchId=1568049011002&indiceAlfabetico=&listaTabular=426&expand=0&clasificacion=cie9mc&version=2014](https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html#search=&flags=111100&flagsLT=1111111&searchId=1568049011002&indiceAlfabetico=&listaTabular=426&expand=0&clasificacion=cie9mc&version=2014). Consultado 9 Sep 2019.
- Matthews IG, Tresham IA, Parry SW. Syncope in the older person. *Cardiol Clin*. 2015;33:411–421.
- 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.
- Sweney MO. Not So Temporary Pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1259.
- Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol*. 1984;24:129–147.
- Hellestrand KJ, Bexton RS, Nathan AW, Spurrell RA, Camm AJ. Acute electrophysiological effects of flecainide acetate on cardiac conduction and refractoriness in man. *Br Heart J*. 1982;48:140–148.
- Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ. Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3:1059–1071.
- 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.
- Singh BN. Mechanism of action of antiarrhythmic agents: focus on propafenone. *J Electrophysiol*. 1987;1:503–516.
- 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.
- 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.
- Dargie H, Rowland E, Krikler D. Role of calcium antagonists in cardiovascular therapy. *Br Heart J*. 1981;46:8–16.
- 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.
- 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.
- Fontenla A, Villagraz L, De Juan J, Lozano Áua, Giacomani S, López-Gil M. Ivabradine as an alternative to AV node ablation in a patient with permanent atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1019–1020.
- Verrier RL, Bonatti R, Silva AF, 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.