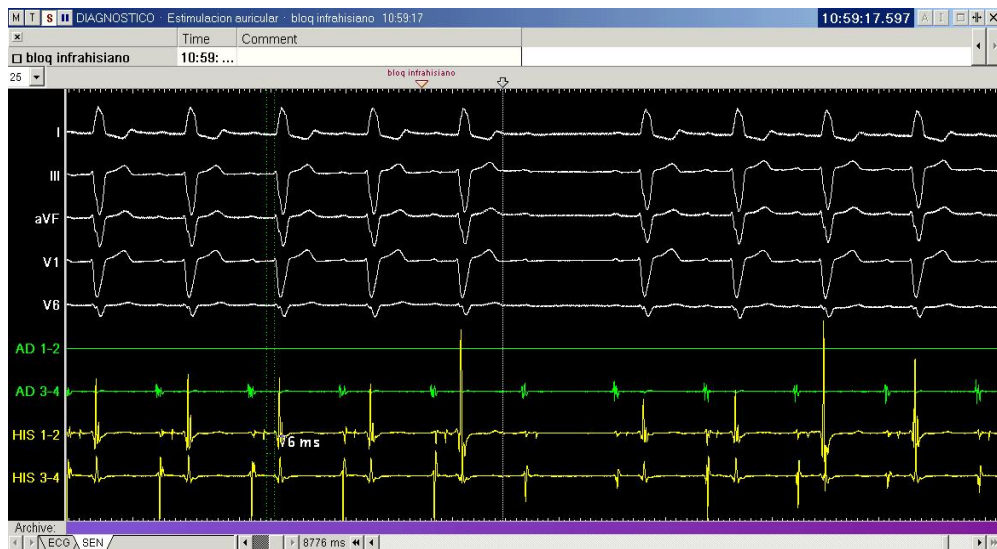


TESIS DOCTORAL

HISTORIA NATURAL DEL BLOQUEO BIFASCICULAR: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCIÓN A BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR AVANZADO Y EN LA MORTALIDAD



Realizada por
JULIO MARTÍ ALMOR para optar al grado de Doctor en Medicina

Directora de Tesis: Dra. Mercè Cladellas Capdevila



Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Medicina. Facultat de Medicina

Octubre 2008

A mi mujer Anna, que ha tenido especial dedicación y paciencia en los momentos más duros, y en general a todas aquellas personas que me han ayudado en mi carrera profesional.

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2 REVISIÓN DE LA LITERATURA	11
2.1 Anatomía y fisiología del sistema de conducción.....	12
2.2 Concepto de bloqueo bifascicular.....	14
2.3 Prevalencia e incidencia de los bloqueos bifasciculares.....	18
2.4 Progresión del bloqueo bifascicular a bloqueo AV avanzado.....	18
2.5 Utilidad del estudio electrofisiológico en la predicción a bloqueo AV avanzado.....	22
2.5.1 Valor del intervalo HV.....	26
2.5.2 Utilidad de la estimulación auricular para estresar el sistema His-Purkinje.....	27
2.5.3 Pruebas farmacológicas que permiten predecir la progresión a bloqueo AV.....	28
2.5.4 Otros parámetros de interés durante el EEF.....	29
2.5.5 ¿Cuándo considerar un EEF positivo?.....	31
2.5.6 ¿Qué significado tiene un EEF negativo?.....	31
a) En la predicción a bloqueo AV avanzado.....	31
b) En la predicción de mortalidad arrítmica.....	32
2.6 Valor pronóstico del bloqueo bifascicular.....	33
2.7 Síncope neuromediado y bloqueo bifascicular.....	36
2.8 Test de adenosina y bloqueo bifascicular.....	38
3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	40
4. MATERIAL Y MÉTODOS	42
4.1 Población de estudio.....	43
4.2 Metodología del EEF.....	44
4.3 Indicación de marcapasos permanente.....	46
4.4 Test de basculación.....	48
4.5 Valoración de la necesidad de marcapasos.....	48
4.6 Seguimiento.....	49
4.7 Análisis estadístico.....	51
5. RESULTADOS.....	52
5.1 Descriptiva de la población a estudio.....	53
5.1.1 Características clínicas y electrocardiográficas.....	54
5.1.2 Características del EEF.....	55
5.1.3 Otras variables.....	56
5.2.1 Síntomas.....	57
5.2.2 Estudio electrofisiológico.....	58

5.3 Predicción de evolución a bloqueo AV avanzado	59
5.3.1 Evolución teórica a bloqueo AV avanzado	60
5.3.1.1 Análisis clínico	60
5.3.1.2 Análisis electrofisiológico	63
5.3.1.3 Análisis mixto: Clínico y electrofisiológico	65
5.3.2 Evolución real a bloqueo AV avanzado.	71
5.3.2.1 Análisis Clínico	72
5.3.2.2 Análisis electrofisiológico	74
5.3.2.3 Análisis mixto (clínico y electrofisiológico).....	76
5.4 Utilidad de la adenosina en la predicción a bloqueo AV avanzado en pacientes con bloqueo bifascicular.....	82
5.5 Utilidad del test de basculación en pacientes con síncope no aclarado y EEF negativo. .	82
5.6 Predicción de mortalidad.....	84
5.6.1 Mortalidad global	84
5.6.2 Mortalidad Cardíaca	92
5.6.3 Mortalidad arrítmica.....	98
6. DISCUSIÓN.....	103
6.1 Predicción a bloqueo AV avanzado.....	104
6.1.1 Variables clínicas	104
6.1.2 Variables electrofisiológicas	109
6.2 Utilidad del test de adenosina.....	113
6.3 Utilidad del test de basculación en pacientes con bloqueo bifascicular.	114
6.4 Predicción de la mortalidad global, cardíaca y arrítmica.....	116
6.5 Limitaciones del estudio.....	122
7. CONCLUSIONES.....	123
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	126

ACRÓNIMOS

HV: His-ventrículo

AH: Aurícula-His

AV: Aurículo-ventricular

NAV: Nodo aurículo-ventricular

BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His

BRDHH: Bloqueo de rama derecha del haz de His

HBSA: Hemibloqueo subdivisión anterior

HBSP: Hemibloqueo subdivisión posterior

TIC: Trastorno inespecífico de la conducción

BBF: bloqueo bifascicular

ECG: Electrocardiograma

EEF: Estudio electrofisiológico

MADIT: Multicenter Automatic Defibrillator Implantable Trial

MCP: Marcapasos

MUSTT: Multicenter Unsustained Tachycardia Trial

VASIS: Vasovagal Syncope International Study

SCDHeFT: Sudden Cardiac Death Heart Failure Trial

SCAF: Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation

MOST: Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction

DAVID: Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator

ATP: Adenosín trifosfato

HTA: Hipertensión

DM: Diabetes Mellitus

DL: Dislipemia

FE: Fracción de eyección.

CF: Clase funcional

NYHA: New York Heart Association

eFGR: Estimación del filtrado glomerular renal

DE: Desviación estándar

KM: Kaplan-Meier

OR: Odds Ratio

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes con bloqueo bifascicular tienen por un lado, una mayor probabilidad de progresión a bloqueo aurículo-ventricular (AV) avanzado y por otro, un mayor riesgo de presentar arritmias ventriculares que comportan una mortalidad superior a la población general con un mayor riesgo de muerte súbita¹.

El síncope, sea consecuencia de una progresión a bloqueo AV avanzado o a la presencia de arritmias ventriculares, se presenta entre un 10 % a un 15% de los pacientes con un seguimiento medio a 3 años, y las recurrencias pueden ser suprimidas con éxito mediante la implantación profiláctica de un marcapasos permanente, aunque esta terapia no mejora la supervivencia¹.

La presencia de clínica sincopal y la existencia de un intervalo HV prolongado en el estudio electrofisiológico son en la práctica diaria, los únicos elementos de referencia a la hora de indicar la estimulación permanente en este grupo de enfermos. No obstante, la sensibilidad y especificidad del estudio electrofisiológico ha sido puesta en entredicho en algunos estudios y actualmente existe un difícil consenso sobre cuál es el valor límite del intervalo HV que es necesario para indicar la implantación de un marcapasos. El valor aceptado clásicamente corresponde a un valor \geq de 70 ms en pacientes sintomáticos y un valor \geq 100 ms en pacientes asintomáticos^{2, 3}. Estos límites derivan fundamentalmente de estudios realizados en los años 80, en alguno de los cuales no se llevó a cabo el test farmacológico de provocación para estresar el infrahis.

La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas de provocación farmacológica es variable en distintos estudios según el fármaco antiarrítmico utilizado. Además la ajmalina, que es probablemente el fármaco de mayor experiencia ha sido retirada del mercado europeo por razones de tipo económico, siendo sustituido por la procainamida de la que se dispone de menor experiencia.

Por otro lado, los pacientes con bloqueo bifascicular y síncope serían un grupo de pacientes ideal para valorar la sensibilidad y la especificidad del test de adenosina en la progresión a bloqueo AV, puesto que existen datos contradictorios respecto al valor de la misma en la predicción de síncope por bloqueo AV en pacientes con un EEF normal. Asimismo, sería un grupo ideal para conocer la

sensibilidad y la especificidad del test de basculación en pacientes con bloqueo bifascicular, síncope y estudio electrofisiológico negativo.

Además, los pacientes con bloqueo bifascicular tienen un riesgo mayor de presentar arritmias ventriculares malignas. Un sistema de conducción gravemente dañado puede ser un magnífico sustrato para dichas arritmias por favorecer los mecanismos de reentrada. Sin embargo, no se ha establecido si el aumento de la mortalidad arrítmica ocurre en los pacientes sintomáticos y sin cardiopatía estructural o sólo en aquellos que tienen antecedentes de síncope y cardiopatía estructural especialmente cuando se asocia a insuficiencia cardíaca⁴. Asimismo, quedan por esclarecer el valor pronóstico de la inducibilidad de arritmias ventriculares, mediante estimulación ventricular programada durante el EEF, en la evaluación de riesgo de muerte súbita en pacientes con bloqueo bifascicular, y especialmente si la ausencia de ellas comporta un mejor pronóstico, tanto en los pacientes con cardiopatía estructural como en los pacientes sin cardiopatía.

Después de diez años al frente de la Unidad de arritmias del Hospital del Mar, y con más de 1800 estudios electrofisiológicos realizados, incluyendo ablaciones por radiofrecuencia, he procurado obtener experiencia en 3 aspectos a mi juicio fundamentales en pacientes con bloqueo bifascicular:

- Implantar un marcapasos a un paciente que no lo necesitará, ya que, si bien las complicaciones son bajas, no es menos cierto que existen, tanto precoces como tardías, incluso algunas tan graves como la endocarditis por infección de alguno de los electrodos.
- Por otro lado y aún más grave desde mi punto de vista, es no implantar un marcapasos a pacientes que a corto o medio plazo lo van a requerir.
- Finalmente, evaluar cual es el riesgo real de muerte súbita o cardíaca de estos pacientes, los factores predisponentes y el valor predictivo del estudio electrofisiológico.

Desde el mismo día que empecé a trabajar en esta Unidad de arritmias, se creo una base de datos que incluye a todos los pacientes con bloqueo bifascicular

que se han estudiado. En ésta se han ido introduciendo los datos clínicos y los parámetros electrofisiológicos, junto con un seguimiento de su evolución a través de la unidad de marcapasos en caso de implantación de un dispositivo, o bien mediante contacto telefónico anual con los pacientes en los que se decidió no implantar ningún dispositivo.

La mayoría de los pacientes de nuestra serie se estudiaron por síncope o presíncope, aunque existe un grupo no despreciable de enfermos que estando asintomáticos respecto a síncope o presíncope, fueron remitidos a nuestra unidad para ablación de algún sustrato arritmogénico o bien derivados desde el Servicio de Anestesia, por ser pacientes con trastornos graves del sistema de conducción, especialmente en pacientes con bloqueo trifascicular que tenían indicación de cirugía⁵.

Por todas las razones antes mencionadas, se presenta esta Tesis Doctoral de pacientes con bloqueo bifascicular, con un seguimiento superior a 8 años, cuyos objetivos fundamentales son los siguientes:

- 1) Valor predictivo de los parámetros clínicos en pacientes con bloqueo bifascicular para indicar un marcapasos.
- 2) Sensibilidad y especificidad los parámetros electrofisiológicos en la indicación de un marcapasos, en especial del intervalo HV.
- 3) Sensibilidad y especificidad del test de adenosina y del test de basculación en este grupo de pacientes.
- 4) Evolución a largo plazo de los pacientes con bloqueo bifascicular en relación a la mortalidad global, cardiaca y arrítmica.

Agradecimientos

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de la Dra. Mercè Cladellas Capdevilla, a quien aprovecho para agradecer su inestimable ayuda y colaboración y sus palabras de aliento y apoyo, en momentos de desfallecimiento. Quiero asimismo agradecer al Dr. Jordi Bruguera i Cortada Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital del Mar, su apoyo y su fe en mi desde el primer día. Al Dr. Joaquim Delclós i Urgell Jefe clínico de la Unidad de marcapasos por su colaboración en la recopilación de los datos de los pacientes portadores de marcapasos. Asimismo aprovecho para dar las gracias a los Drs. Ángel Moya, Josep Brugada y Enrique Rodríguez a los que debo mi formación como electrofisiólogo. Quiero dedicar unas palabras de gratitud a la enfermería de nuestra unidad de electrofisiología personalizada en la Sra. Carmen Altaba y Sr. Miguel Ángel Guijo por su participación en esta Tesis durante el seguimiento telefónico transversal realizado en marzo de 2007. Finalmente a Sergi Mojal, Josép María Manresa, Hector Sanz y Joan Vila por su estrecha colaboración en el estudio estadístico. Aprovecho para agradecer al IMIM la ayuda económica en la impresión de esta Tesis Doctoral.

2 REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1 Anatomía y fisiología del sistema de conducción.

El nodo sinusal es una estructura anatómica en forma de huso compuesta por una colección de células especializadas, localizadas en el la unión de la crista terminalis con la vena cava superior. Tiene una longitud de unos 10 a 20 mm y una anchura de 2 a 3mm. Está irrigado por la arteria del nodo sinusal que en un 65% de los pacientes proviene de la arteria coronaria derecha, en un 25% de la arteria circunfleja y en el 10% restante de ambas. Conforman este grupo de células el marcapasos fisiológico pues presentan un automatismo que permite unas 70-80 despolarizaciones por minuto, que en condiciones fisiológicas es la frecuencia cardiaca más rápida en comparación con otras estructuras cardíacas con propiedades automáticas⁶.

Es debatida la conexión entre el nodo sinusal y el nodo aurículo-ventricular, respecto a si se realiza por fibras preferenciales o bien célula a célula a través del miocardio auricular no especializado. Probablemente existen 3 vías preferenciales de conducción en relación a los datos anatómicos, una vía internodal anterior, que empieza en el margen anterior del nodo sinusal y se dirige hacia delante, alrededor de la cava para entrar en la banda interauricular anterior llamada haz de Bachmann. Cerca del borde anterior del tabique interauricular, las fibras se dividen, el haz de Bachmann se dirige hacia la aurícula izquierda, mientras que la vía internodal anterior se dirige hacia abajo en el interior del tabique interauricular hasta llegar al borde superior del nodo aurículo-ventricular (NAV). La vía internodal media empieza en los bordes superior y posterior del nodo sinusal, y se dirige por detrás de la cava hacia el vértice del tabique interauricular, yendo la mayor parte de sus fibras a enlazar con la porción superior del NAV. Finalmente la vía internodal posterior empieza en la parte posterior del nodo sinusal, se dirige hacia atrás, alrededor de la cava superior y a lo largo de la crista terminalis, hasta el surco de Eustaquio, luego penetra en el tabique interauricular por encima del NAV.

La zona de la unión aurículo-ventricular se divide en varias regiones: zona con células de transición también llamada zona periférica del nodo, porción

compacta o NAV propiamente dicho, y la parte penetrante del Haz de His que sigue con una porción sin ramificaciones.

La porción compacta del NAV es una estructura superficial, situada justo debajo del endocardio de la aurícula derecha, por delante del orificio del seno coronario y directamente por arriba de la inserción de la valva septal de la tricúspide. Se sitúa en el vértice del triángulo de Koch formado entre la valva septal de la tricúspide, el tendón de Todaro y en su base por la boca del seno coronario. La porción compacta del NAV se divide y se transforma en la porción penetrante del NAV, en el sitio donde penetra en el cuerpo fibroso central. En el 85 a 90% de los humanos el aporte de sangre arterial al NAV se realiza a través de una rama de la coronaria derecha. En el resto proviene de una rama de la arteria circunfleja⁶.

El haz de His o porción penetrante del nodo AV perfora el cuerpo fibroso, para luego penetrar en el tabique membranoso, hasta el tabique muscular, para iniciar la división en sus ramas. El haz de His esta irrigado tanto por ramas provenientes de la descendente anterior como de la posterior, por lo que es raro que se lesione de forma importante durante un infarto salvo cuando la extensión del mismo es muy importante.

Las ramas del haz de His se inician en la porción muscular del tabique interventricular, inmediatamente por debajo del tabique membranoso; las fibras de la rama izquierda forman una estructura continua que se abre en forma de abanico sobre el tabique interventricular, debajo de la valva aórtica no coronaria, a partir de aquí existen variedades anatómicas que hacen que en ocasiones exista en unos corazones, un verdadero desdoblamiento en dos fascículos, uno anterosuperior y otro posteroinferior, en otros corazones existe un grupo de fibras centrales y por último, en otros corazones da lugar a una especie de red siendo imposible distinguir ningún fascículo.

La rama derecha sigue un trayecto intramiocárdico, en el lado derecho del tabique interventricular hasta el vértice del ventrículo derecho y la base del músculo papilar anterior.

Aunque la anatomía del sistema de la rama izquierda puede ser variable y no adaptarse a una división bifascicular constante, sin embargo, sigue siendo útil el

concepto de un sistema trifascicular (rama derecha y dos hemirramas izquierdas, una anterior y otra posterior) tanto para el cardiólogo clínico como para el electrofisiólogo.

Finalmente el sistema de conducción termina en las fibras de Purkinje que desde los extremos de las ramas se divide en una gran red que penetra en el miocardio hasta un tercio del mismo (a diferencia del corazón de cerdo que llegan hasta el epicardio). Las fibras de Purkinje suelen ser menos abundantes en la base del los ventrículos y en la punta de los músculos papilares.

El sistema de conducción cardiaco esta densamente innervado tanto por el sistema simpático como por el parasimpático. El tono parasimpático disminuye la automaticidad del nodo sinusal y enlentece la conducción AV. Un estímulo vagal muy potente, como el que ocurre con el vomito puede deprimir transitoriamente la automaticidad del nodo sinusal o bloquear la conducción a través del NAV, incluso en personas sanas. El tono simpático por el contrario incrementa el automatismo y favorece la conducción. La frecuencia cardiaca y la velocidad de conducción están determinadas por el balance entre los tonos simpático y parasimpático. La frecuencia cardiaca intrínseca tras un completo bloqueo autonómico varía entre 85 y 105 l/min y es inversamente proporcional a la edad⁷. Esta frecuencia es superior a la frecuencia cardiaca normal en adultos, reflejando el hecho de que el tono parasimpático predomina en condiciones basales. Además, se han descrito variaciones de la frecuencia cardiaca durante el día, con frecuencias más lentas nocturnas y más rápidas diurnas⁸.

2.2 Concepto de bloqueo bifascicular.

De lo descrito anteriormente, el sistema de conducción humano puede considerarse un sistema trifascicular compuesto por la rama derecha, el fascículo anterosuperior y el fascículo posteroinferior de la rama izquierda. Se considera un bloqueo bifascicular cualquiera de las posibles combinaciones de bloqueo

simultaneo de dos de estas ramas. Es decir, la combinación de bloqueo de rama derecha del haz de his (BRDHH) y del fascículo anterosuperior (hemibloqueo anterior) o la combinación del BRDHH y del fascículo posteroinferior (hemibloqueo posterior), y el bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His (BRIHH), por considerar que es similar al bloqueo de las dos hemirramas izquierdas, la anterosuperior y la posteroinferior.

Los bloqueos de rama están definidos internacionalmente⁹, y se caracterizan por una duración del QRS ≥ 120 ms, que refleja el retraso de conducción intraventricular provocado por el bloqueo de una de las ramas. El BRIHH se caracteriza por una gran onda de polaridad negativa en V1 y una gran onda de polaridad positiva en V6, reflejando que la gran masa muscular del ventrículo izquierdo viene despolarizada célula a célula, a través del miocardio banal o no especializado, siempre después de haber despolarizado el ventrículo derecho. La morfología característica del BRDHH, consiste en la presencia de un complejo rSR' en V1 y un empastamiento de la S en V6. Por el contrario los hemibloqueos apenas ensanchan la duración del QRS en el ECG de superficie puesto que las otras dos ramas están preservadas y son capaces de suplir el defecto de conducción. Así, el hemibloqueo anterior (HBSA) se caracteriza por un QRS < 120 ms con un eje eléctrico en el plano frontal $< -30^\circ$ y el hemibloqueo posterior (HBSP) caracterizado por presentar un eje eléctrico en el plano frontal $> + 90^\circ$ en ausencia de hipertrofia ventricular derecha.

Existen otras formas de retraso en la conducción interventricular, caracterizadas por la presencia de un intervalo QRS ancho (> 120 ms), que denominaremos trastornos inespecíficos de conducción (TIC), ya que no se adhieren a esta clasificación, reflejando que la simplificación de un sistema de conducción trifascicular no refleja la diversidad anatómica antes descrita. De hecho, algunos autores han descrito la existencia de un fascículo septal central que podría estar implicado en alguno de estos TIC.¹⁰ En las figuras 1, 2 y 3 podemos observar los 3 tipos de bloqueo bifascicular más frecuentes.

Figura 1: Bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior. Electrocardiograma que muestra la existencia de un ritmo sinusal en un paciente con infarto anteroseptal. Se observa un QRS ancho por la presencia de BRDHH, con morfología de rsR' en V1 y empastamiento de S en V6. El eje está hiperdesviado a la izquierda (-60°) por la presencia de un HBSA.

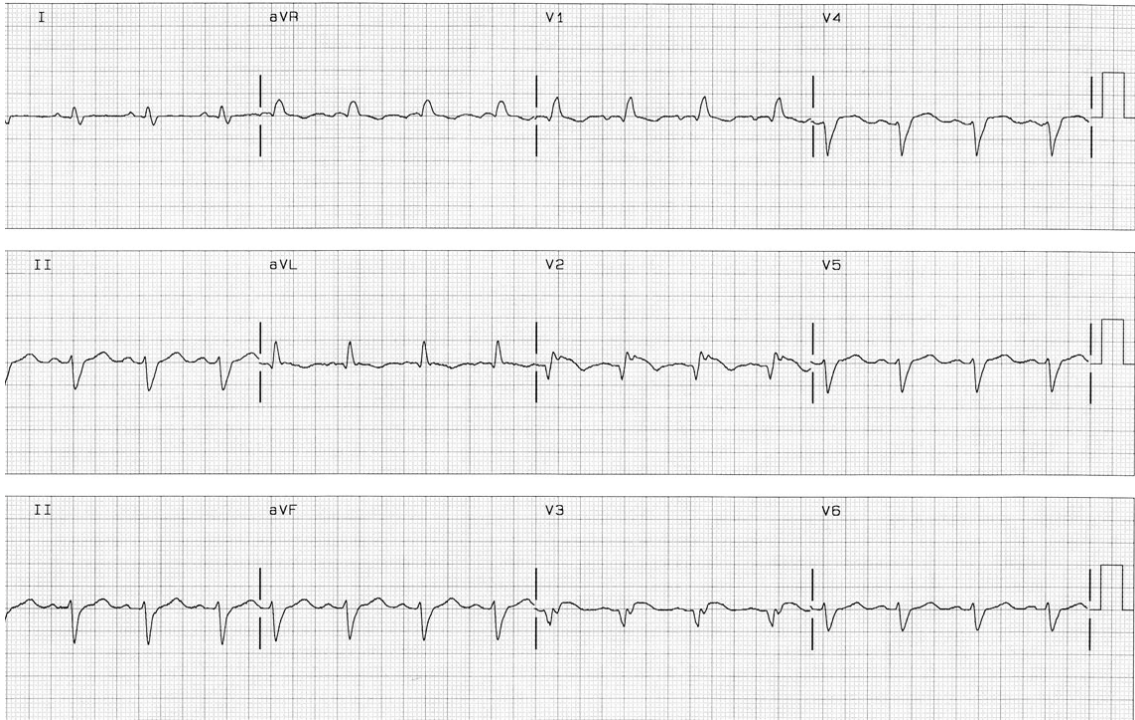


Figura 2: Bloqueo de rama izquierda del haz de His. Electrocardiograma que muestra la existencia de un ritmo sinusal en un paciente con BRIHH. Se observa un QRS ancho, complejos de polaridad negativa en V1 y positiva en V6.

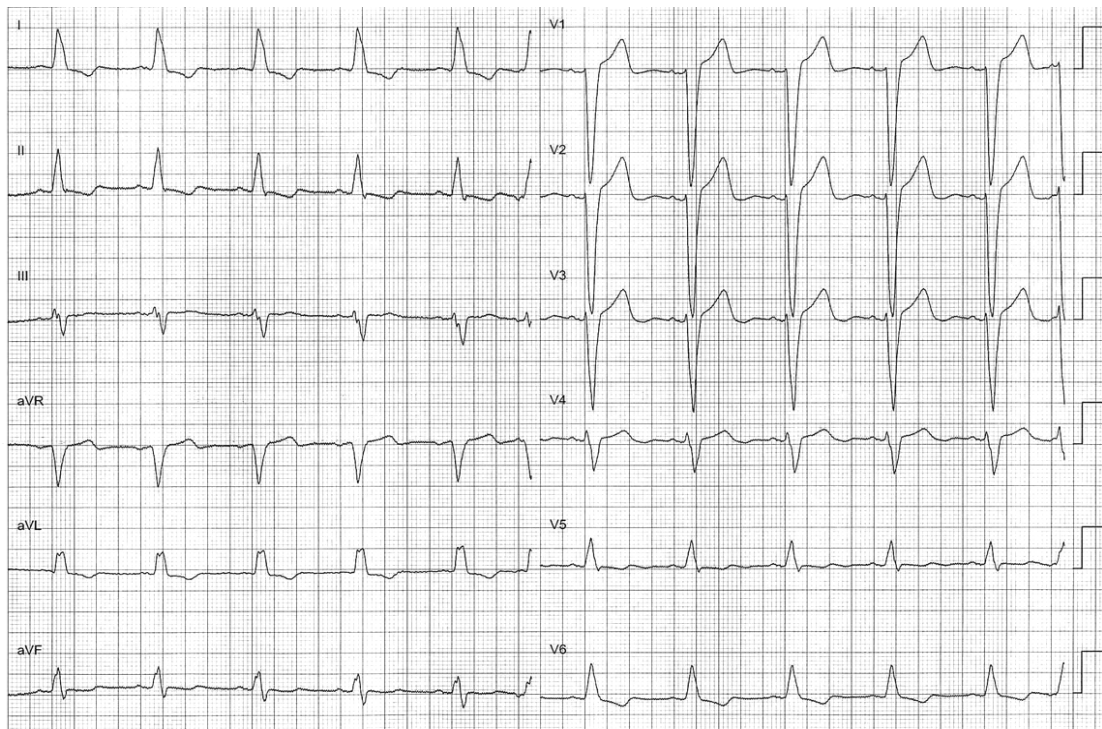
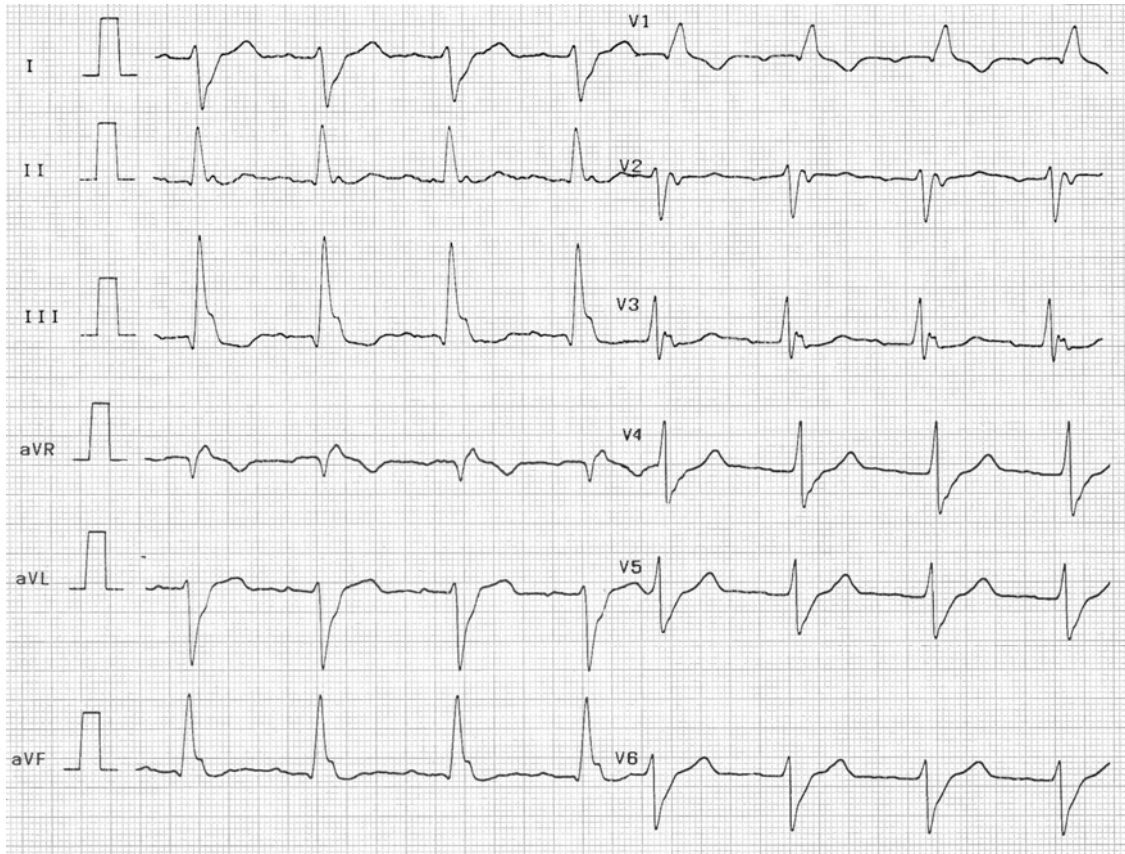


Figura 3 Hemibloqueo subdivisión posterior y bloqueo de rama derecha.

Electrocardiograma que muestra la existencia de un ritmo sinusal con un QRS ancho por la presencia de BRDHH, con morfología de rsR' en V1 y claro empastamiento de S en V6. El eje está hiperdesviado a la derecha (+100°) y existe una gran S empastada en D1 por la presencia de un HBSP.



El concepto de bloqueo trifascicular, debería corresponder al bloqueo AV completo, si entendemos que los 3 fascículos antes mencionados están bloqueados, y por tanto no existe conexión eléctrica entre la aurícula y el miocardio ventricular. Sin embargo, Rosebaum¹¹, introdujo el concepto de bloqueo trifascicular, aún utilizado en la práctica clínica, como un bloqueo bifascicular asociado a bloqueo AV de primer grado, es decir asociado a un intervalo PR > 200ms. El valor del bloqueo AV de primer grado, como se comentará más adelante, asociado a un bloqueo bifascicular es controvertido en la predicción de evolución a bloqueo AV completo. En un estudio llevado a cabo por Ducceschi et al¹², sobre 53 pacientes con bloqueo bi y trifascicular, se concluyó que las alteraciones del PR estaban relacionadas fundamentalmente con alteraciones de la conducción suprahisiana y no infrahisiana.

2.3 Prevalencia e incidencia de los bloqueos bifasciculares.

La prevalencia de estos trastornos de la conducción es de 1 a 1,5% en la población adulta, obtenida a partir del estudio Framingham^{13 14}. Eriksson et al¹⁵ estudiaron la incidencia de bloqueo de rama en el Estudio de Varones Nacidos en 1913 en Göteborg. En este estudio epidemiológico, la prevalencia de bloqueos de rama aumentó desde el 1% a la edad de 50 años hasta un 17% a la edad de 80 años. Esta observación apoya la hipótesis de que el bloqueo de rama es un trastorno lentamente degenerativo, similar al que sufre el miocardio banal. La tasa de incidencia acumulada a los 80 años fue del 18,1%, siendo más frecuente el bloqueo de rama derecha, con una tasa de incidencia acumulada del 12,9% frente al 6,5% del bloqueo de rama izquierda. En otro estudio¹⁶ de casos controles sobre 17361 sujetos examinados bianualmente mediante ECG desde 1958 hasta 2002, se obtuvo una incidencia de 110 nuevos casos de BRIHH que representa un 0,63% anual.

Entre los 3 bloqueos bifasciculares, el HBSP + BRDHH parece ser el menos prevalente, respecto al BRIHH y el HBSA+ BRDHH. En la serie de Englund¹ et al el 53% de los 101 pacientes de su estudio tenían BRIHH, un 44% tenían HBSA+BRDHH y un 3% eran HBSP+BRDHH. En el estudio de Tabrizi et al⁴ realizado en otros 100 pacientes con bloqueo bifascicular los porcentajes se repiten en igual medida (53% BRIHH, 43% HBSA+BRDHH y 4% HBSP+BRDHH). En series antiguas como la de Dhingra et al¹⁷ sobre 517 pacientes con bloqueo bifascicular, 329 tenían HBSA+BRDHH, 142 BRIHH y 46 HBSP+BRDHH.

2.4 Progresión del bloqueo bifascicular a bloqueo AV avanzado.

En los pacientes con bloqueo bifascicular, especialmente si han presentado clínica sincopal o presincopal, la posible relación de esta clínica con la existencia de bloqueo AV completo transitorio, pone de manifiesto la importancia de poder predecir que pacientes van a progresar a bloqueo AV avanzado y prevenir así su

mortalidad o al menos su morbilidad. Aunque las caídas en los ancianos son de causa multifactorial¹⁸, e implican una alta morbilidad y mortalidad, podemos preguntarnos que porcentaje de las fracturas de cadera del anciano se han producido por cuadros sincopales, a veces no reconocidos, en pacientes con bloqueo bifascicular por progresión hacia bloqueo AV avanzado. Runge et al recoge en una serie de enfermos mayores de 70 años que hasta un 20% de las fracturas de cadera podrían ser debidas a cuadros sincopales¹⁹.

En un estudio epidemiológico realizado en Suecia, en 7392 hombres sin antecedentes de cardiopatía isquémica, Ericsson et al²⁰ demuestran que la presencia de BRIHH aumenta el riesgo de presentar bloqueo AV avanzado, con un OR de 12,89 (4,13-40,24). Esperar a la documentación por ECG puede requerir largos periodos de tiempo^{21, 22}, como demostraron Jensen et al en un trabajo sobre 171 pacientes con crisis de Stokes-Adams. De ellos 67 presentaron un bloqueo AV paroxístico durante el seguimiento y una gran mayoría en el ECG tenían trastornos de la conducción intraventricular en forma de bloqueo bifascicular. Un 60% de los 67 pacientes en las intercrisis tenían pulso regular y ritmo sinusal en el ECG.

Dos factores incrementan el riesgo a presentar bloqueo AV: 1) tener antecedentes de síncope y 2) tener un intervalo HV prolongado en el estudio electrofisiológico (EEF).

En cuanto a la presencia de síntomas, el riesgo de desarrollar bloqueo AV se incrementa del 2% en pacientes asintomáticos al 17% en pacientes sintomáticos, en la serie de McNulty realizada en más de 500 pacientes.²³ La incidencia anual de progresión a BAV oscila entre el 5 y el 11% en pacientes con síncope, pero es solo del 0,6 al 0,8% anual en pacientes asintomáticos, según las guías de la práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de marcapasos y resincronización de 2007²⁴.

El valor pronóstico del intervalo HV prolongado observado durante un EEF, fue estudiado prospectivamente por Scheinman et al²⁵ en 313 pacientes, demostrando una tasa de progresión a bloqueo AV avanzado a 4 años del 4%, 2%, y 12% para pacientes con intervalo HV de < 55 milisegundos (ms), entre 55 y 69 ms y ≥ 70 ms, respectivamente. Esa tasa aumentó al 25% en pacientes con HV > 100 ms.

En otro estudio, Narula et al²⁶ en 95 pacientes con bloqueo bifascicular de los cuales 26 tenían intervalo HV normal y 69 HV patológico (en aquel estudio $HV > 45ms$), demostraron una progresión a bloqueo AV avanzado fue del 8% en pacientes con HV normal frente al 42% en pacientes con HV prolongado. Sin embargo, la utilidad del intervalo HV en la valoración de la progresión hacia bloqueo AV completo fue inicialmente controvertida. Así, los estudios clásicos de Denes et al²⁷ en 119 pacientes y McAnulty et al²⁸ en 554 pacientes no encontraron diferencias significativas en cuanto a la progresión a bloqueo AV avanzado comparando a pacientes con HV prolongado o normal. Posteriormente, Dhingra et al¹⁷ en un estudio mucho más amplio de 517 pacientes y con un seguimiento de 7 años observaron que los pacientes con intervalo HV normal evolucionaron a BAV completo en un 12%, frente al 28% de los pacientes con HV prolongado ($p < 0,001$). Estudios posteriores de Scheinman et al¹³ con más de 400 pacientes demostraron una progresión a bloqueo AV avanzado del 3,5% en pacientes con $HV < 70 ms$ frente al 12,5% en los que tenían un $HV > 70 ms$, y del 25% en los que tenían un $HV > 100 ms$.

La mayoría de estos estudios están hechos en los años 80, y obviamente no tuvieron en cuenta muchos otros datos que conocemos hoy día. Por ejemplo muy pocos estudios utilizaron fármacos estrasantes del infrahis de forma rutinaria, para valorar la progresión a bloqueo AV avanzado. Además, solo se basaban en la documentación del bloqueo AV durante el seguimiento mediante ECG seriados, no utilizaron por ejemplo detectores más sensibles de progresión a bloqueo AV avanzado, como son el Holter insertable o los marcapasos detectores de bradicardia, introducidos en la década de los 90.

Además, el valor diagnóstico del EEF es limitado. Estudios como el de Donateo et al²⁹ en 55 pacientes con bloqueo bifascicular y síncope, demuestran que el EEF solo es capaz de diagnosticar un 45% de las causas de síncope, mientras que un 40 % son neuromediados y un 15% quedan sin diagnóstico. Aún más Gaggioli et al³⁰, en un estudio retrospectivo, sobre 60 pacientes con síncope y bloqueos de rama o bloqueos bifasciculares, a los que se les había implantado un marcapasos de rescate, y que fueron divididos en 3 grupos de riesgo, demuestran que la progresión

a bloqueo AV a los 10 años, depende muy poco de los parámetros obtenidos durante el EEF, a pesar de que en este estudio se consideró un HV prolongado basal de más de 100 ms o 120 ms bajo el efecto de la ajmalina como fármaco estresante del infrahis, para indicar estimulación permanente. En este estudio los autores afirman que el ECG de superficie puede ser un buen predictor de la evolución, siendo los de mayor riesgo los pacientes con BRDHH + HBSA frente a los pacientes con BRDHH o BRIHH aislados.

Otras alternativas al EEF en la predicción del bloqueo son la implantación de Holter insertable o bien la implantación de marcapasos con función de detección de bradicardia. Respecto a la primera, esta estrategia solo ha sido probada en pacientes con bloqueo bifascicular, síncope recurrente y toda una batería de pruebas, incluyendo EEF, con resultado negativo. En un estudio, realizado en 52 pacientes de estas características, hubo recurrencia sincopal en 22 (42%). En 17 de estos 22 pacientes se documentó bloqueo AV paroxístico, a pesar de EEF negativo³¹. Esto confirma por un lado que un EEF negativo, por sí solo no es concluyente para descartar progresión a bloqueo AV avanzado, y por otro que la estrategia de implantar Holter insertable a esta población, en más de la mitad de los casos no ayudó a establecer el diagnóstico. Además se ha de tener en cuenta que la implantación de un Holter, es cruenta y no evitaría la clínica sincopal de los pacientes puesto que solo sirve como herramienta diagnóstica, no terapéutica³².

Recientemente, Tabrizi et al³², han publicado la utilidad de implantar un marcapasos con función de detección de bradicardia para, por un lado conocer cuál es la historia natural de progresión a bloqueo AV avanzado en estos pacientes y por otro lado tratar a los pacientes, evitando las asistolias. Este estudio se llevó a cabo de forma prospectiva en 27 pacientes con bloqueo bifascicular y síncope. Todos los pacientes recibieron un marcapasos con capacidad para detectar bradicardia por debajo de 30 l/min, que podían llegar a ser hasta de 6 segundos. Después de los cuales, el marcapasos como mecanismo de seguridad, estimulaba 3 latidos a 30 l/min y si no se recuperaba el ritmo intrínseco aumentaba automáticamente a 70 l/min hasta que un latido espontaneo fuera sentido, inhibiendo la estimulación y reiniciando el algoritmo que se podía repetir de forma indefinida. Se definió

bradicardia como aquellos episodios cuya frecuencia cardiaca era < 30 l/min durante ≥ 6 segundos. En el seguimiento medio de 60 meses, 14 pacientes (52%) tuvieron al menos un evento de bradicardia, y en 13 de ellos se logró documentar bloqueo AV avanzado en el electrocardiograma. El tiempo medio entre el síncope índice y la aparición de bradicardia fue de 5 meses, y 6 meses adicionales hicieron falta para detectar bloqueo AV avanzado en el electrocardiograma. En este estudio se estableció una incidencia anual de bloqueo AV avanzado del 19% en los primeros 2 años.

La implantación de un marcapasos a todos los pacientes con bloqueo bifascicular y síncope, sin otros estudios que descarten otras posibilidades parece al menos arriesgada, pudiendo recibir un marcapasos un 48% de pacientes en el propio estudio de Tabrizi, sin que lo necesitaran. Dejando aparte el análisis de la viabilidad económica de esta opción, no es menos cierto que la incidencia de complicaciones a corto y largo plazo del marcapasos no es superflua^{33, 34}, por tanto, algunas pruebas más parecen necesarias para establecer que pacientes van a progresar a bloqueo AV avanzado y tratar solo a estos.

2.5 Utilidad del estudio electrofisiológico en la predicción a bloqueo AV avanzado.

La presencia de bloqueo bifascicular refleja un trastorno severo de la conducción intraventricular pudiendo progresar a bloqueo AV transitorio y síncope. Sin embargo, la naturaleza transitoria de dichos bloqueos supone un reto para el cardiólogo a la hora de detectarlos. El ECG convencional no se ha mostrado eficaz y ni tan siquiera el registro Holter de 24 horas, ha mostrado una gran capacidad en la documentación de estos episodios.

El EEF permite por una parte el registro de potenciales eléctricos intracardiacos, y por otra la estimulación auricular y ventricular programada para el diagnóstico de arritmias cardiacas. Esta técnica, se presenta a priori, como una

herramienta ideal para conocer el nivel del bloqueo, supra o infrahisiano en pacientes con síncope y conocer además la inducibilidad de arritmias supra o ventriculares que puedan ser causa de los síntomas, dado que estas últimas encontrarían un sustrato ideal en pacientes con alteraciones de la conducción. De hecho, en pacientes con síncope y cardiopatía estructural, el EEF es indicación tipo 1, según las guías de la práctica clínica^{35, 36}.

Así, el EEF permite conocer los parámetros de conducción basal, es decir los intervalos AH, HV y HH. El intervalo AH corresponde a la conducción suprahisiana. Se mide desde el inicio de la primera deflexión auricular en el canal hisiano, hasta el inicio del potencial de His, su medida es variable dependiendo del tono autonómico. El intervalo HV corresponde a la conducción infrahisiana, es decir, desde el haz de His pasando por las ramas de conducción intraventriculares, hasta la red de Purkinje. Se mide desde el inicio de la deflexión hisiana hasta la primera deflexión ventricular en el ECG de superficie. Suele ser > de 35ms y < de 55ms, excepto en pacientes con BRIHH en los que se acepta como normal un HV \leq 60ms, por la existencia de un cierto retraso en la activación del septo interventricular entre la rama derecha y la rama izquierda³⁷. La figura 4A muestra un registro con un bloqueo de la conducción infrahisiana de primer grado.

El intervalo HH corresponde a la conducción intrahisiana, suele medir entre 15 a 20 ms, considerando bloqueo intrahisiano cifras \geq 25 ms. El concepto de bloqueo intrahisiano fue introducido por Narula et al^{26, 38} en al inicio de la década de los 70. Se mide desde el inicio de la deflexión hisiana hasta el final de la misma³⁷. La figura 4B muestra una imagen típica de bloqueo intrahisiano. La figura 4C muestra un bloqueo intrahisiano de conducción 2:1

Figura 4A: Bloqueo infrahisiano de primer grado. El intervalo HV es de 82 ms, en paciente con síncope de repetición y bloqueo bifascicular (BRDHH + HBSA).

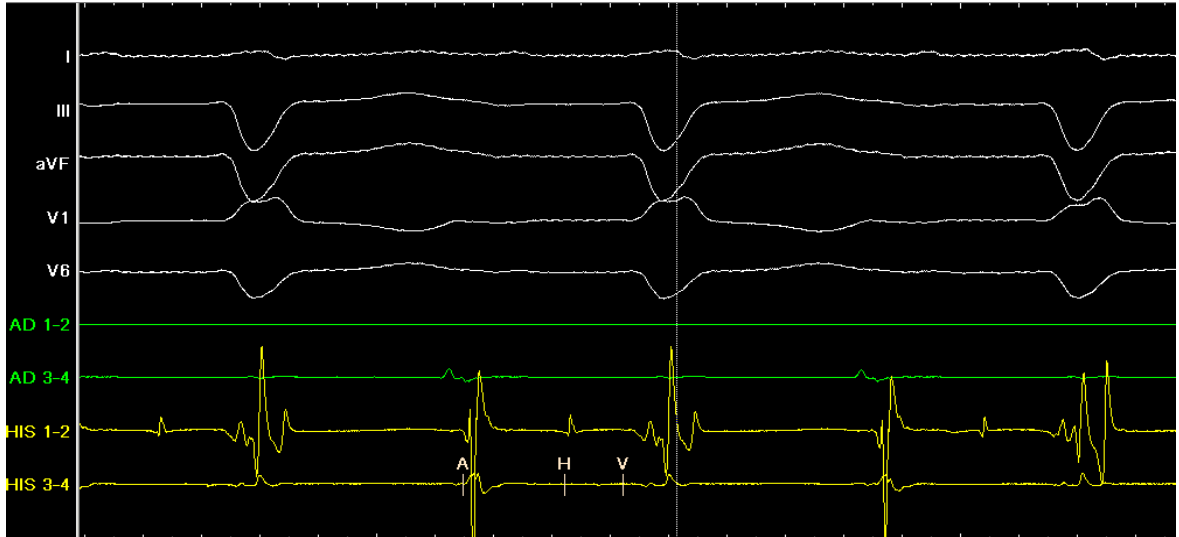


Figura 4B: Bloqueo intrahisiano. El intervalo HV está prolongado a expensas de una alteración de la conducción intrahisiana. En la imagen se observa perfectamente los dos componentes de un hisiograma desdoblado.

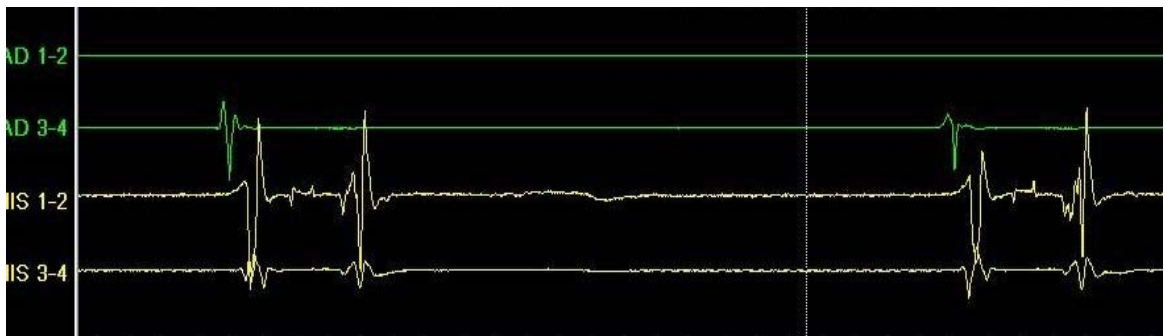


Figura 4C: Bloqueo intrahisiano de segundo grado con conducción 2:1: El latido bloqueado muestra un primer componente del hisiograma, mientras que en el latido conducido se observan ambos componentes con una separación HH de 106 ms. Las flechas muestran los dos componentes del hisiograma



El EEF, permite además conocer las propiedades de conducción del nodo AV en respuesta a la estimulación desde la aurícula o desde el ventrículo. Así por ejemplo podemos conocer el punto de Wenckebach del nodo AV, es decir, el punto donde una estimulación auricular progresivamente acortada no es capaz de alcanzar el ventrículo. El punto de Wenckebach puede ser supra o infrahisiano en función de si la conducción se detiene antes (supra) o después (infra) del potencial de His. Permite asimismo conocer el periodo refractario del nodo AV, mediante el envío de una serie de trenes de estímulos, cada uno de ellos compuestos normalmente por siete estímulos a frecuencia fija generalmente con frecuencias de 100 l/min (600ms), e introduciendo un último extraestímulo (estímulo número ocho) con un acoplamiento progresivamente menor, con saltos de 10 ms respecto al tren precedente. El acoplamiento del último estímulo que consigue ser conducido al ventrículo representa el periodo refractario del nodo AV en sentido anterógrado, es decir de aurícula a ventrículo. De igual forma, pero estimulando desde la cavidad ventricular derecha, el EEF permite conocer el punto de Wenckebach y el periodo refractario retrógrado del NAV.

2.5.1 Valor del intervalo HV

En la mayoría de los pacientes que desarrollaron bloqueo AV completo infrahisiano, el análisis del intervalo HV fue el factor inicialmente evaluado en la predicción del Bloqueo AV. Aproximadamente un 50% de pacientes con BRDHH y HBSA y un 75% de los pacientes con BRIHH tienen intervalos HV prolongados²⁶. Sin embargo es obvio, que únicamente el intervalo HV prolongado no es un predictor específico del desarrollo de bloqueo AV de alto grado, porque la incidencia de bloqueo AV avanzado es baja en relación a una alta proporción de pacientes con intervalo HV prolongado³⁷.

Como ya se ha comentado, la existencia de un intervalo PR largo, no ayuda en esta predicción ya que suele reflejar prolongación del intervalo AH en la mayoría de casos. En el mismo sentido, la presencia de intervalos PR cortos no siempre implica la existencia de un intervalo HV corto. Por ejemplo, un intervalo PR de 160 ms puede tener un intervalo HV prolongado de hasta 80ms, pues el PR puede ser compensado por una mejor conducción suprahisiana.

Un $HV \geq 70$ ms en pacientes sintomáticos o un $HV > 100$ ms en pacientes asintomáticos se consideran reflejo de una severa alteración de la conducción infrahisiana y los pacientes en los que se documentan estas alteraciones son candidatos a estimulación permanente, según las guías de la práctica clínica del síncope de la ESC². Estas medidas se basan en tres estudios prospectivos realizados a finales de la década de los 70 y principios de los 80. No obstante, en el estudio de Dhingra et al, en los pacientes con un elevado riesgo de presentar un bloqueo AV, que definieron como aquellos pacientes sintomáticos y con un intervalo $HV \geq 80$ ms, la probabilidad de desarrollar un bloqueo AV completo fue solo del 6% anual¹⁷.

Respecto al $HV > 100$ ms en pacientes asintomáticos, se basan en los estudios de Scheinman et al^{13, 25} que mostraron que un 25% de los pacientes con $HV > 100$ ms desarrollaron bloqueo AV avanzado en 22 meses de seguimiento. El propio Josephson³⁷ recoge que en 9 de 14 pacientes con $HV > 100$ ms, la mitad de ellos asintomáticos, una progresión a bloqueo AV completo en 14 meses. El problema de

un HV > 100ms, es que a pesar de ser un dato altamente predictivo, su sensibilidad es baja. Obviamente, la controversia vuelve a aparecer, ya que existe un estudio²² realizado en 37 pacientes con bloqueo bifascicular y síncope, 11 de los cuales ya habían mostrado algún grado avanzado de bloqueo AV transitorio, que demuestra una sensibilidad para el HV basal de 47% y un valor predictivo positivo del 88%. Tal vez este trabajo está realizado en pacientes con altísimo riesgo de progresión a bloqueo AV y por eso tuvieron estos resultados.

2.5.2 Utilidad de la estimulación auricular para estresar el sistema His-Purkinje.

La presencia de bloqueo infrahisiano inducido durante la estimulación auricular es asimismo indicación de estimulación permanente, especialmente cuando se produce con ciclos de estimulación de 400ms o mayores. Dhingra et al³⁹, mostraron una progresión del 50% a bloqueo AV de alto grado en pacientes que desarrollaron bloqueo infrahisiano inducido por estimulación auricular a frecuencias de 150 l/min o más (ciclos de 400ms o menos), pero solo en los pacientes que mostraban un bloqueo brusco del HV o un alargamiento progresivo del mismo (fenómeno de Wenckebach infrahisiano), pero no en los que presentaban fenómenos de Wenckebach suprahisiano.

Más recientemente, Petrac et al⁴⁰ sobre 192 pacientes con bloqueo bifascicular y síncope, compararon 171 pacientes (grupo 1) con respuesta normal a la estimulación auricular, frente a 18 pacientes (grupo 2) con demostración de bloqueo infrahisiano de segundo grado. En el seguimiento el 78% de pacientes del grupo 2 frente al 9% de pacientes del grupo 1 evidenciaron progresión a bloqueo AV de 2º o 3º.

2.5.3 Pruebas farmacológicas que permiten predecir la progresión a bloqueo AV.

Durante la realización del EEF y fundamentalmente una vez recogidos los datos de conducción basales y realizadas las maniobras de estimulación programada, se pueden llevar a cabo pruebas farmacológicas que estresan la conducción infrahisiana. Estas permiten detectar una progresión a bloqueo AV avanzado que no se hubiera visto en condiciones basales.

Se han empleado diferentes fármacos antiarrítmicos en estas maniobras como la ajmalina^{41, 42}, disopiramida^{43, 44} y la procainamida⁴⁵, probablemente con resultados similares⁴⁶. Una sensibilidad especialmente alta a este tipo de fármacos puede reflejar una reserva pobre del sistema His Purkinje. En personas normales e incluso en pacientes con prolongación moderada del HV (55-80ms), la procainamida aumenta en un 10-20% el intervalo HV^{23, 25}, un incremento mayor de este, incluyendo el doblar la duración del intervalo HV, prolongar el intervalo HV a más de 100ms, o inducir bloqueo AV infrahisiano de segundo o tercer grado, sugieren severa enfermedad del sistema infrahisiano³⁷. Tonkin et al⁴⁷ en 1978 demostraron, en 5 de 12 pacientes con bloqueo bifascicular sintomático, la aparición de bloqueo AV avanzado infrahisiano al administrar procainamida endovenosa a dosis de 10mg/kg. En estos 5 pacientes se produjo progresión a bloqueo AV de alto grado en el periodo de seguimiento de un año.

En pacientes asintomáticos la evidencia no es demasiado clara. Twidale et al⁴⁵ hicieron un estudio para valorar la utilidad de la procainamida, a las mismas dosis que en el estudio precedente, pero tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos. En los primeros sus resultados son superponibles a los de Tonkin et al⁴⁷, pero en los 5 pacientes asintomáticos incluidos en este estudio, la prolongación media del intervalo HV fue de 18,8 ms, siendo en 3 de ellos el incremento de 24-30 ms. En ninguno de los pacientes asintomáticos se observó progresión a bloqueo AV en un seguimiento medio de 46 meses.

La disopiramida a dosis de 2mg/kg hasta un máximo de 150mg, ha sido utilizada en el estudio de Bergfeldt et al^{22, 43}, en 37 pacientes con bloqueo

bifascicular sintomático de alto riesgo, incluyendo incluso 11 pacientes donde se había documentado previamente bloqueo AV transitorio. La sensibilidad y el valor predictivo positivo de la disopiramida fueron del 75 y 80% respectivamente. De hecho en ese mismo trabajo, apuntan la idea de que la disopiramida tiene una mayor sensibilidad que la procainamida en la detección de enfermedad infrahisiana. Aunque reconocen que la disopiramida tiene el problema de no estar disponible la presentación endovenosa de forma universal.

Otros autores como Donateo et al²⁹ han utilizado la ajmalina, con resultados similares a los de la procainamida, sin embargo la retirada de este fármaco del mercado europeo, por razones económicas, da lugar a la ausencia de nuevas investigaciones sobre él.

2.5.4 Otros parámetros de interés durante el EEF

El EEF, permite asimismo conocer la conducción retrógrada de ventrículo a aurícula, utilizando las mismas maniobras antes descritas en la estimulación auricular, pero estimulando desde ventrículo derecho, sin embargo estas medidas no se han mostrado especialmente útiles como indicadores de la reserva de la conducción anterógrada del sistema His-Purkinje⁴⁸. Se ha comprobado que la mayoría de los pacientes con bloqueos bifasciculares, tienen bloqueo de la conducción retrograda, incluso si únicamente presentan en el ECG un BRDHH. Además se ha comprobado que los pacientes con bloqueo AV avanzado e incluso completo tienen conducción retrograda preservada.

El EEF permite además testar la función sinusal en estos pacientes. La disfunción sinusal se diagnostica por Holter de 24 horas o mediante ergometría para valorar la respuesta sinusal al ejercicio. La medición del tiempo de recuperación del nodo sinusal corregido por la frecuencia basal del paciente durante un EEF, ha demostrado una baja sensibilidad y especificidad para este diagnóstico, sin embargo es un test rutinario en pacientes con síncope, especialmente si existe bloqueo

bifascicular asociado. Es conocido que un porcentaje no despreciable de pacientes con disfunción sinusal, progresan anualmente a bloqueo AV completo, reflejando una enfermedad panconduccional⁴⁹. Si bien, la mayoría de estos bloqueos AV se localizan en el nodo AV (suprahisiano) en pacientes sin bloqueo de la conducción intraventricular, la evolución a bloqueo AV infrahisiano es más frecuente en pacientes con bloqueo bifascicular⁴⁹.

Finalmente, permite realizar una estimulación auricular y ventricular programada capaz de inducir arritmias supra o ventriculares que pueden explicar la clínica de los enfermos. Este último aspecto es básico porque en la historia natural de esta enfermedad, la inducción de arritmias ventriculares se ha ligado a mal pronóstico, y este hecho se puede llegar a dar desde un tercio hasta la mitad de los EEF mediante estimulación ventricular programada.

Ezri et al⁵⁰ en los años 80, estudiaron mediante EEF a 13 pacientes con bloqueo bifascicular sintomático, 9 de los cuales tenían cardiopatía estructural (6 isquémica y 3 miocardiopatía no isquémica). Estos investigadores observaron que se inducían taquicardias ventriculares con estimulación ventricular programada en un tercio de los pacientes. En otro tercio se observaron prolongaciones significativas del intervalo HV sugestivas de severa alteración de la conducción infrahisiana que pudieran explicar la clínica sincopal por progresión a bloqueo AV completo. Los pacientes con arritmias ventriculares inducibles fueron tratados con fármacos antiarrítmicos (era pre desfibrilador implantable), y con marcapasos los pacientes con $HV \geq 70$ ms. Solo 4 pacientes quedaron sin diagnóstico y en 3 de ellos no hubo recidiva sincopal, sugiriendo que un resultado negativo del EEF era un signo de buen pronóstico. No obstante, este aspecto también es controvertido, pues algunos autores muestran tasas de inducibilidad muy altas frente a otros muy bajas, sugiriendo que se trata de grupos de población diferente, con cardiopatía estructural asociada o no⁵¹.

2.5.5 ¿Cuándo considerar un EEF positivo?

Se considera un EEF positivo en pacientes con bloqueo bifascicular y en relación a la predicción de bloqueo AV completo, aquel que cumpla alguno de los siguientes requisitos:

- Intervalo HV basal ≥ 70 ms en pacientes sintomáticos o ≥ 100 ms en pacientes asintomáticos.
- Inducción de bloqueo AV avanzado (2° o 3°) con estimulación auricular con ciclos de 400ms o menores.
- Respuesta a la procainamida que doble el intervalo HV basal, induzca BAV avanzado o alargue el HV ≥ 100 ms.

Asimismo, un EEF es positivo en relación a los síntomas aquel que demuestre parámetros de disfunción sinusal sintomática, inducción de arritmias ventriculares monomórficas y sostenidas (existe discrepancia sobre el valor de la inducción de fibrilación ventricular, si bien la mayoría de los autores las consideran un hallazgo inespecífico) o supraventriculares sostenidas que reproduzcan la clínica de los enfermos.

2.5.6 ¿Qué significado tiene un EEF negativo?

a) En la predicción a bloqueo AV avanzado

En los estudios iniciales se consideró que la existencia de un EEF negativo era de buen pronóstico⁵⁰. Sin embargo, esta afirmación es controvertida, puesto que no poder demostrar la existencia de parámetros que sugieran progresión a bloqueo AV de mayor grado, no exime de recurrencia sincopal en estos pacientes o la presencia de un primer síncope en pacientes asintomáticos. De hecho, las causas de síncope en pacientes con bloqueo bifascicular no son secundarias únicamente a una etiología cardíaca, entendiéndose bradicardia o taquicardia. Donateo et al²⁹ en un estudio realizado sobre 55 pacientes con bloqueo bifascicular y síncope, demuestran

que la etiología del síncope en este grupo de pacientes, era de causa cardíaca solo en un 45% de casos, siendo otro 40% neuromediados y aún un 15 % síncope de causa incierta. Por otro lado, recientes estudios como el ISSUE³¹, utilizando el Holter insertable en 52 pacientes con bloqueo bifascicular y un conjunto de estudios negativos incluyendo el EEF, demostraron que la mayoría de las recidivas sincopales se debían a asistolias prolongadas fundamentalmente por bloqueo AV súbito. Esta forma súbita les permitió diferenciar este tipo de mecanismo frente del mecanismo cardioinhibidor del síncope neuromediado, que suele ir asociado a bradicardia progresiva precedente.

El Holter insertable ha sido validado, con una relación coste beneficio muy aceptable en relación al estudio convencional del síncope en pacientes con síncope recurrente, buena función ventricular y escasas alteraciones electrocardiográficas⁵². Sin embargo, queda por aclarar cuál es la utilidad del Holter insertable en pacientes con bloqueo bifascicular, un primer síncope y EEF negativo. De hecho en el análisis univariado de un estudio realizado en 329 pacientes con un primer síncope y EEF negativo, los únicos predictores de eventos arrítmicos fueron las alteraciones electrocardiográficas, la presencia de cardiopatía estructural y la fracción de eyección. En el análisis multivariado, solo las alteraciones electrocardiográficas fueron predictores independientes⁵⁴.

b) En la predicción de mortalidad arrítmica

Es asimismo controvertido el valor pronóstico del EEF en cuanto a muerte cardiovascular, especialmente respecto a la muerte arrítmica de etiología no isquémica. La falta de inducibilidad de arritmias ventriculares durante un EEF, en pacientes con miocardiopatía no isquémica, no significa un mejor pronóstico, dada la baja sensibilidad que presenta el test en este tipo de pacientes.

Englund et al¹ estudiaron el valor pronóstico de la estimulación ventricular programada en pacientes con bloqueo bifascicular en pacientes sintomáticos y asintomáticos. Se trataba de un estudio prospectivo de 101 pacientes. 17 pacientes del grupo sintomático frente a 32 pacientes de grupo asintomático, no tenían

cardiopatía estructural. Se logró inducir arritmias ventriculares en 41% de ellos (18% sostenidas y 23% no sostenidas). No hubo diferencias en la inducibilidad entre los pacientes con síntomas o sin síntomas. Durante el seguimiento se observó una diferencia significativa en el número total de eventos definidos como muerte súbita, síncope o descarga apropiada del desfibrilador implantable que ocurrió en 10 pacientes, 7 de ellos en el grupo de síncope y los 3 restantes en el de los asintomáticos. Solo uno de estos 10 pacientes fue inducible mediante estimulación ventricular programada, lo que da una sensibilidad del 10%, una especificidad del 81% un valor predictivo positivo del 6%, negativo del 89%.

Mittal et al⁵⁵ en 67 pacientes con síncope de causa incierta utilizaron el EEF como guía terapéutica. De ellos un 36% tenían trastornos de la conducción intraventricular. Estos autores observaron que los pacientes en los que inducían arritmias ventriculares tenían una tasa de mortalidad significativamente más alta que los pacientes no inducibles. En este estudio, solo los pacientes en los que indujeron taquicardia ventricular monomórfica, tenían peor función ventricular izquierda, mayor probabilidad de tener antecedente de infarto de miocardio y un intervalo HV basal más prolongado. La inducibilidad de otras arritmias ventriculares no se pudo predecir por ningún parámetro eléctrico, demográfico o por la severidad de la enfermedad coronaria.

2.6 Valor pronóstico del bloqueo bifascicular.

Una forma particular de trastornos de la conducción intraventricular son los pacientes con bloqueo bifascicular, con una prevalencia del 1 al 1,5 % en una población adulta y no seleccionada, y con una tasa de mortalidad del 2 al 14%. Esta tasa de mortalidad es superior a la población general para la misma edad y sexo⁴.

Existen múltiples estudios en la literatura que demuestran que los pacientes con bloqueos de rama, derecha o izquierda, tienen una longevidad semejante a la población sin trastornos de la conducción^{56, 57}. En contraposición a esto, otros estudios como el Framingham¹⁴ demuestran que los pacientes con estos trastornos de

la conducción tienen un pronóstico peor en relación a la mortalidad cardiovascular, incluyendo la muerte súbita cardíaca y la progresión a insuficiencia cardíaca. Asimismo, en el estudio MADIT II el mayor beneficio en la supervivencia fue en el grupo con el desfibrilador implantable en los pacientes con un QRS ancho en el ECG⁵⁸

Zimetbaum et al⁵⁹ en 1638 pacientes del estudio MUSTT con una FE < 40 % y antecedentes de cardiopatía isquémica que no recibieron tratamiento antiarrítmico, ni desfibrilador implantable (grupo control), observaron después de ajustar por otras variables significativas que la presencia de un BRIHH u otras formas de retraso de la conducción intraventricular (bloqueo bifascicular) se asociaban con un incremento del 50 % tanto en la mortalidad global como arrítmica. Este efecto no se observaba en los pacientes que únicamente tenían BRDHH.

En el estudio de Varones Nacidos en 1913 en Göteborg, Eriksson et al¹⁵, reportaron una tasa de mortalidad global semejante en pacientes con y sin bloqueo de rama, incluida la mortalidad cardiovascular. No obstante, entre los pacientes que fallecieron de causa cardiovascular el diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca se observó en un 28% de los pacientes sin bloqueo de rama a un frente 61% de pacientes con bloqueo de rama. Imanishi et al¹⁶ demostraron mediante el análisis multivariado de regresión de Cox, que el bloqueo de rama izquierda no predecía la mortalidad total, pero sí la mortalidad por insuficiencia cardíaca independientemente del sexo, la edad y la enfermedad subyacente.

Finalmente, en otro estudio epidemiológico realizado en 7392 varones suecos²⁰ sin antecedentes de infarto ni de accidente isquémico cerebral, nacidos entre 1915 y 1925 y seguidos desde 1970 hasta 1998, observaron la aparición de BRDHH en 70 sujetos y de BRIHH en otros 46. Durante su seguimiento los sujetos con BRDHH no presentaron un riesgo superior de infarto de miocardio, muerte de origen coronario, insuficiencia cardíaca ni de mortalidad global. Sin embargo, el HR de la mortalidad global fue 1,85 (1,15-2,97) en los pacientes con BRIHH. La mayoría de los fallecimientos fueron debidos a muertes de origen coronario acontecidas fuera del hospital, incluyendo muerte súbita.

En realidad, la alta tasa de mortalidad de los pacientes con bloqueo bifascicular no está ligada a problemas de bradicardia, toda vez que la implantación de un marcapasos en esta población mejora los síntomas, sin mejorar la mortalidad global, especialmente la muerte súbita que puede alcanzar tasas entre el 3 y el 7 % anual. El mecanismo que se atribuye a esta mortalidad ha sido objeto de múltiples estudios con resultados contradictorios. Algunos sugieren que el bloqueo bifascicular “per se” es un importante predictor asociado a mal pronóstico a corto y largo plazo. Mientras que otros estudios reportan que esta elevada mortalidad se debe a la enfermedad cardíaca subyacente que se oculta detrás de este tipo de pacientes.

En 1982, McAnulty et al²³ en un estudio prospectivo sobre 554 pacientes con bloqueo bifascicular o trifascicular seguidos durante una media de 42 meses, demostraron un 42% de los 160 pacientes fallecidos fue consecuencia de muerte súbita, y la causa de dicha muerte era atribuible a taquiarritmia y no a bradiaritmia. La mortalidad global fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. En este estudio los predictores de mortalidad global fueron la edad avanzada además de los dos mencionados, y los predictores de muerte súbita la edad avanzada y enfermedad coronaria.

Tabrizi et al⁴, en un estudio reciente, estudiaron a 100 pacientes con bloqueo bifascicular, 41 de los cuales tenían antecedentes de síncope. A los pacientes con síncope se les recomendó implantación de marcapasos programado en VVI a frecuencia mínima de 30 l/min, exclusivamente para evitar la asistolia. Sólo se reprogramó en DDD en caso de evolución a bloqueo AV avanzado. Aceptaron la implantación del marcapasos un 76% de los pacientes. Tras un seguimiento medio de 84 meses, 33 pacientes fallecieron, 14 de ellos por muerte súbita. El análisis univariado mostró que la edad avanzada, la existencia de antecedentes de infarto de miocardio y la clase funcional para insuficiencia cardíaca eran los predictores de muerte de cualquier causa y de muerte súbita. En el análisis multivariado sólo la clase funcional fue predictora de la mortalidad global y súbita.

En otro estudio de Tabrizi et al³², en 27 pacientes con síncope y bloqueo bifascicular con un seguimiento de 25 meses, demostraron una tasa de mortalidad

global del 48% y de muerte súbita del 19%. Las variables predictoras independientes de muerte súbita fueron una fracción de eyección baja y el antecedente de infarto agudo de miocardio. La presencia de bloqueo bifascicular, el antecedentes de síncope y la progresión a bloqueo AV no demostraron un valor predictivo independiente. Este hecho sugiere que no es el bloqueo bifascicular “per se” el responsable de la mortalidad sino la enfermedad subyacente.

2.7 Síncope neuromediado y bloqueo bifascicular.

Los síncope neuromediados o reflejos, son aquellos que se producen cuando el reflejo que lo desencadena da lugar a una respuesta vasodilatadora, cardioinhibidora o mixta, dando lugar a una hipoperfusión cerebral transitoria que puede acabar en síncope⁶⁰. El diagnóstico de los mismos es clínico, cuando se establece la relación entre el reflejo desencadenante y la clínica. Otras medidas como el test de basculación y recientemente el Holter insertable permiten corroborar el diagnóstico cuando la clínica no es evidente. Se han descrito 3 tipos de respuesta al test de basculación derivadas de la nomenclatura utilizada en el estudio VASIS⁶¹. La respuesta vasodepresora pura se denomina VASIS 3; la respuesta cardioinhibidora pura se denomina VASIS 2 y se subdivide en 2A cuando hay bradicardia intensa, definida como frecuencia cardiaca inferior a 40 l/min durante < 10 segundos o VASIS 2B cuando la bradicardia intensa dura más de 10 segundos o hay asistolias mayores de 3 segundos. Finalmente, la respuesta VASIS 1 supone una respuesta mixta cardioinhibidora y vasodepresora.

Se han propuesto múltiples protocolos de test de basculación, con diferentes angulaciones, tiempo de estudio basal y diversos fármacos provocadores. Actualmente el test de basculación, se suele realizar según el protocolo italiano⁶² que consiste en una fase previa de 5 minutos de estabilización, posteriormente un estudio basal con una angulación de 60°, durante 20 minutos, tras los cuales se procede a administrar 400 microgramos de nitroglicerina sublingual en aerosol, esperando otros 15 minutos.

Los síncope neuromediados más frecuentes son los vasovagales⁶³ seguidos de los situacionales y la hipersensibilidad del seno carotideo. Recientemente a esta lista se han añadido los síncope adenosín-sensibles.

Como se ha comentado, en los pacientes con bloqueo bifascicular el EEF no alcanza a diagnosticar ni el 50% de las causas de síncope en estos pacientes. En el estudio de Donateo et al²⁹ en 55 pacientes sintomáticos con bloqueo bifascicular demostraron que un 40% (22 pacientes) de los síncope fueron neuromediados. De cuales en 5 pacientes fue por hipersensibilidad del seno carotideo (HSC), en 15 el test de basculación fue positivo con una respuesta mixta predominante y finalmente 2 pacientes fueron adenosín-sensible. Este hecho hace que la presencia de un bloqueo bifascicular sea poco específico para el diagnóstico de posible síncope por bradicardia y apoyaría el valor del test de basculación en este tipo de pacientes..

Sin embargo, otros autores cuestionan la especificidad del test de basculación en pacientes con bloqueo bifascicular. Así, Englund et al⁶⁴ dividió a los pacientes en 2 grupos. En un grupo incluyó a 25 pacientes con síncope no explicado, bloqueo bifascicular con un EEF negativo. Como grupo control incluyó a otros 25 pacientes con bloqueo bifascicular sin síncope. Los autores observaron que el test de basculación fue positivo en 7 pacientes del grupo con síncope frente a 8 del grupo sin síncope. En un seguimiento medio de 32 meses, 6 pacientes tuvieron recurrencia sincopal, 3 de los cuales tenían basculación positiva. Ningún paciente del grupo asintomático presentó síncope durante el seguimiento.

De hecho, el test de basculación en el establecimiento de la causa de síncope es controvertido en cualquier grupo de pacientes debido a las altas tasas de falsos positivos y falsos negativos que tiene esta prueba⁶⁵. La basculación pasiva sin fármacos aunque muy específica es poco sensible. El añadir fármacos provocadores como la nitroglicerina o el isoproterenol, puede provocar falsos positivos hasta en un 50% de voluntarios sanos sin antecedentes de síncope⁶⁵⁻⁶⁷.

Asimismo, se ha cuestionado la especificidad del masaje del seno carotídeo en pacientes con enfermedad cardíaca, especialmente en pacientes ancianos⁶⁸ donde la positividad del masaje alcanza el 41% en pacientes mayores de 80 años y asintomáticos⁶⁹.

2.8 Test de adenosina y bloqueo bifascicular.

La inyección de adenosín trifosfato (ATP) ha sido recientemente propuesta como una herramienta de investigación de pacientes con síncope de causa incierta^{70, 71}. En pacientes predispuestos, con síncope de causa incierta, la estimulación de los receptores purinérgicos, con un gran poder dromotropo negativo sobre el nodo AV⁷², causa pausas ventriculares prolongadas debidas a bloqueo AV, que han sido consideradas como posibles responsables de los episodios sincopales espontáneos.

La acción del ATP es debida a su rápida catabolización a adenosina y la acción subsiguiente de esta sobre los receptores purinérgicos. El protocolo propuesto por Flammang et al⁷¹ consiste en la inyección a través de una vena braquial de un bolus (menos de 2 segundos) de 20 mg de ATP, seguidos de un bolus de 20 ml de suero glucosado o salino. Está contraindicado en pacientes asmáticos, porque puede provocar broncospasmo, o con cardiopatía isquémica inestable por riesgo de fenómenos de robo coronario⁷¹. La interpretación del test está basada exclusivamente en la duración de la pausa cardiaca provocada. Cuando se produce una asistolia superior a 6 segundos o una mayor de 10 segundos aunque se vea interrumpida por algún latido de escape, se considera una respuesta anormal al test de adenosina. Estas pausas únicamente fueron observadas en un 5% de pacientes controles sin síncope. Además, la reproducibilidad alcanza el 80% en pacientes con respuestas anormales, tanto a corto como a largo plazo^{70, 73}.

En pacientes con síncope de origen incierto, el test de ATP fue anormal en 28% y 41% en dos series^{70, 71}. Brignole et al en un pequeño grupo de pacientes con síncope y un registro electrocardiográfico de pausas transitorias menores de 3 segundos, demostraron que el test del ATP reproducía bloqueo AV con pausas > 6 segundos en el 53% de los casos⁷⁰. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en otro estudio de seguimiento prospectivo que utilizaba el Holter insertable como prueba para estudiar el mecanismo de los síncope⁷⁴. En este estudio realizado en pacientes con síncope adenosín-sensible a los que se implantó un Holter insertable, se observó como la bradicardia fue el mecanismo fundamental del

síncope. Si bien, en la mayoría estas pausas solían ser paros sinusales o bloqueos AV transitorios precedidos de bradicardia. Solo en 3 enfermos de los 36 pacientes incluidos en el estudio el bloqueo AV era brusco, mecanismo similar al observado en pacientes con trastorno de la conducción intraventricular. Se da la circunstancia de que estos 3 enfermos tenían un test de basculación negativo.

Recientemente, Brignole et al⁷⁵ han introducido el concepto de síncope adenosin-sensible, como una entidad independiente de síncope neuromediado. Estos autores⁷⁶ demuestran en un estudio realizado sobre 175 pacientes con síncope de causa desconocida, que la realización de un test de adenosina y un test de basculación identifica dos tipos de población diferente. Puesto que sólo en 26 pacientes ambos test fueron positivos. Los pacientes con síncope adenosin-sensible suelen ser mayores que los pacientes con síncope vasovagal, tiene menos recurrencias sincopales, sus síncofes suelen ser abruptos y no suelen tener pródromos a diferencia de los vasovagales.

Otros autores, relacionan la respuesta a la adenosina con la disfunción sinusal. Así Fragakis et al⁷⁷ demostraron que el resultado de la adenosina es comparable al tiempo de recuperación del nodo sinusal corregido en el EEF para el diagnóstico de disfunción sinusal.

Hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio que demuestre el valor de esta técnica en pacientes con bloqueo bifascicular, comparando pacientes sintomáticos frente asintomáticos. El test de adenosina en los estudios previamente citados, excepto el de Fragakis et al, se hicieron sin registro endocavitario que permitiera conocer el lugar exacto del bloqueo y se llevaron cabo estando el paciente en decúbito supino. Este último punto es interesante puesto que la adenosina provoca vasodilatación y consecuente hipotensión, que pudo haber influido en el mecanismo del síncope, como los autores reconocen.

3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

De lo expuesto anteriormente, se puede deducir que los pacientes con bloqueo bifascicular y síncope tienen un riesgo mayor de recurrencia sincopal por progresión a bloqueo AV avanzado, si bien en estos casos el rendimiento del EEF no suele pasar del 50% en las series más optimistas, quedando la otra mitad con un diagnóstico incierto. Además, las exploraciones como la basculación o el test de adenosina en estos pacientes no han sido bien estudiadas. Por otro lado, la implantación de un Holter insertable o la implantación directa de un marcapasos puede incrementar los costos sin un beneficio demasiado evidente principalmente en los pacientes con un primer síncope, sin estar exento de una morbilidad asociada.

Asimismo, la literatura orienta a un mayor riesgo de mortalidad global y especialmente muerte súbita en este grupo de pacientes, aunque los datos son contradictorios en los distintos estudios epidemiológicos. Los parámetros clínicos como la presencia de cardiopatía estructural, la disfunción ventricular o incluso la clase funcional avanzada de la NYHA pueden ser útiles unido a los parámetros del EEF como es la inducción de arritmias ventriculares. Finalmente, el pronóstico de los pacientes con un EEF negativo no está bien documentado en la literatura.

Por todo ello los objetivos fundamentales de este trabajo son:

- 1) Definir la exactitud diagnóstica de las variables clínicas en la evolución a bloqueo AV avanzado.
- 2) Definir la precisión diagnóstica del EEF en la decisión de implantar un marcapasos.
- 3) Definir la exactitud diagnóstica del test de basculación y del test de adenosina en estos pacientes.
- 4) Determinar los predictores de mortalidad global, cardíaca y arrítmica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Población de estudio.

Desde marzo de 1998 hasta diciembre de 2006, se han estudiado a 284 pacientes con bloqueo bifascicular, a los que se ha practicado un estudio electrofisiológico en nuestro hospital, con una edad media de 73 ± 10 años.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1) Pacientes con bloqueo bifascicular y cuadro sincopal o presincopal previo.
- 2) Pacientes con bloqueo bifascicular asintomáticos. La indicación del EEF fue la ablación de un sustrato de taquicardia o para descartar un trastorno severo de la conducción en pacientes que debían ser sometidos a cirugía general a petición del Servicio de Anestesia.

Criterios de exclusión

- 1) Fueron desestimados para el análisis los pacientes que debían someterse a tratamiento de resincronización cardiaca por insuficiencia cardiaca, debido a la necesidad de estimulación permanente en los mismos.
- 2) Pacientes con perspectiva de vida inferior a 1 año.
- 3) Pacientes que no firmaron el consentimiento informado.

Datos clínicos recogidos:

En la base de datos, se han incluido además de la edad y sexo en el momento del EEF, los síntomas clínicos como presencia de síncope y presíncope previos al EEF y el número de episodios. Asimismo, se recogieron datos acerca de la clase funcional (CF) de la NYHA que se dividió en dos grupos: el grupo a) incluyó a pacientes en CF I de la NYHA y el grupo b) que a los pacientes con $CF \geq II$. Como factores de riesgo cardiovascular se tuvieron en cuenta la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y tabaquismo. El diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemia requería haber sido hecho por su médico tratante habitual o estar en tratamiento antidiabético, antihipertensivo o hipolipemiente, respectivamente. Respecto a los datos aportados por el ECG, se consideró el ritmo

cardiaco, el tipo de bloqueo bifascicular, la presencia de bloqueo AV avanzado previo y paroxístico, la duración del intervalo QRS y la presencia de bloqueo AV de 1° definido como con un intervalo PR > 200ms. Del ecocardiograma se valoró la fracción de eyección (FE) y la presencia de cardiopatía estructural. Finalmente la valoración de la función renal se llevo a cabo mediante la estimación del filtrado glomerular (eFGR) que se obtuvo a partir de la creatinina sérica, peso, edad, sexo y raza según la fórmula del MDRD (Modification on Diet on Renal Disease study group)^{78, 79}. Se dividió a los pacientes en 2 categorías según eFGR para el análisis de evolución a bloqueo AV. Se considero la ausencia de insuficiencia renal cuando la eFGR fue superior o igual 60 ml/min/1,73 m² y la insuficiencia renal cuando la eFGR fue < 60 ml/min/1,73 m². Para valoración de la mortalidad la insuficiencia renal se dividió en dos categorías: insuficiencia renal grave cuando la eFGR < 45 ml/min/1,73 m² e insuficiencia renal menor cuando la eFGR fue entre 45 y 60 ml/min/1,73 m².

4.2 Metodología del EEF.

El EEF fue realizado en todos los pacientes previa a la firma de consentimiento informado y tras un periodo de ayunas de 8 horas. Los pacientes no estaban sedados y sólo se administró un anestésico local en la zona de punción femoral. El EEF se llevó a cabo sin tratamiento antiarrítmico y si recibían éste tratamiento se suspendió 5 vidas medias para no alterar el resultado.

Desde enero de 1998 hasta abril del 2004 el EEF se realizó utilizando un polígrafo Bard System Duo (Bard inc, New Jersey, USA) y un estimulador universal UHS-20 (Biotronik inc, Berlin, Germany. Desde abril de 2004 hasta la actualidad se sustituyó el polígrafo por un Lab Pro (Bard inc, New Jersey, USA) Se introducían por vena femoral derecha dos electrocatéteres tetrapolares (Bard inc, New Jersey, USA) de 6 French con una distancia entre electrodos de 5 mm, mediante la técnica convencional de Seldinger, en posiciones del haz de His y aurícula derecha lateral alta en la zona perisinusal.

Los registros endocavitarios bipolares eran filtrados entre 0.05 y 150 Hz. Se utilizaron calipers electrónicos que permiten una resolución de 1 ms para una velocidad de pantalla de 100 mm/s. El catéter de aurícula derecha se posicionaba en ápex de ventrículo derecho para la estimulación ventricular o para valorar la conducción retrograda.

El protocolo de estudio convencional incluía medidas de parámetros basales de conducción, estimulación auricular para medir el punto de Wenckebach anterógrado, periodo refractario anterógrado del nodo AV, tiempo de recuperación del nodo sinusal con ciclos de 600, 500 y 400ms, corregidos por el ciclo de base.

Tras colocar el catéter de aurícula derecha en ápex de ventrículo derecho, se evaluaba la conducción retrograda, es decir, el punto de Wenckebach retrogrado, periodo refractario retrogrado del nodo AV y periodo refractario ventricular.

A continuación se llevaba a cabo estimulación programada en ápex de ventrículo derecho con hasta 3 extraestímulos con máximo acoplamiento de 200 ms, para valorar inducción de arritmias ventriculares. Se realizaba estimulación auricular programada con hasta un máximo de 3 extraestímulos.

En los pacientes con intervalo HV no diagnóstico, se administraban fármacos que estresaran el infrahis. Inicialmente se utilizó la ajmalina a dosis de 1 mg/kg de peso hasta un máximo de 50 mg administrados en 5 minutos hasta su retirada del mercado en abril de 2000, siendo posteriormente sustituida por la procainamida hasta la actualidad, a dosis 10 mg/kg de peso hasta un máximo de 1 g.

Finalmente, si el EEF continuada siendo negativo, se realizaba masaje del seno carotídeo bilateral, previa auscultación de las carótidas para descartar presencia de soplos que pudieran sugerir patología arterial, durante 5 segundos en cada lado, con 1 minuto de descanso entre ambos masajes. Por último, en los pacientes con intervalo HV no diagnóstico y sin contraindicación para el mismo (fundamentalmente pacientes con hiperreactividad bronquial) se llevó a cabo un test de adenosina. Este procedimiento diagnóstico se abandonó a partir del 2004 a consecuencia de observar en nuestros pacientes una ausencia de correlación entre el resultado del test de adenosina con la evolución a bloqueo AV avanzado⁸⁰.

En resumen, los datos electrofisiológicos que se obtuvieron de este protocolo fueron los siguientes: intervalo HV, intervalo AH, periodo refractario del nodo AV anterógrado, existencia de conducción retrograda, presencia de BAV avanzado con estimulación auricular, presencia de bloqueo intrahisiano, inducción de arritmias ventriculares con estimulación programada y finalmente prolongación del HV bajo efecto de fármacos estresantes del infrahis.

4.3 Indicación de marcapasos permanente.

Se indicó un marcapasos permanente cuando el EEF demostró los siguientes supuestos:

- 1) Pacientes con síncope e intervalo HV \geq 60 ms.
- 2) Pacientes sintomáticos en los que los fármacos que estresaban el infrahis, conseguían prolongar el intervalo por encima de 100 ms.
- 3) Pacientes asintomáticos con HV basal \geq 100 ms.

Como consecuencia de la publicación de las guías del síncope por la Sociedad Europea de Cardiología en 2004², en las que se aconsejaba implantar un marcapasos en los pacientes con bloqueo bifascicular y síncope a partir de HV \geq 70 ms como indicación clase II. A partir de esta publicación se procedió a indicar un marcapasos con este nuevo punto en los pacientes sintomáticos.

Otras indicaciones de marcapasos:

- 1) Pacientes con síncope/presíncope e hipersensibilidad del seno carotídeo.
- 2) Pacientes con síncope/presíncope con disfunción sinusal.

La hipersensibilidad del seno carotideo se definió como asistolia $>$ 3 segundos e hipotensión mayor de 50mmHg. El masaje del seno carotideo se llevó a cabo en bipedestación con monitorización de frecuencia cardiaca y presión arterial para valorar el tipo de respuesta.

En la disfunción sinusal se exigió un estudio Holter de 24 horas compatible con el diagnóstico o una ergometría que demostrara la incompetencia cronotropa (incapacidad de alcanzar frecuencias cardíacas mayores de 90 l/min).

Los pacientes con hipersensibilidad del seno carotideo, fueron excluidos para el análisis de evolución a bloqueo AV avanzado, por no poder determinar en ellos si el uso del marcapasos se debía a la propia hipersensibilidad del seno carotídeo o a evolución de la enfermedad del infrahis.

Independientemente del modo de estimulación elegido, los marcapasos en todos los pacientes fueron programados en modo VVI con frecuencia cardíaca mínima de 40 latidos por minuto, para evitar asistolias en caso de progresión a bloqueo AV completo, salvo en pacientes con disfunción sinusal que se programaban en modo DDD-R con AV fijo de 300ms, con frecuencia mínima de 60 l/min.

Los pacientes eran aleccionados para que ante síntomas de alarma como astenia intensa o clínica de insuficiencia cardíaca, acudieran a una visita de control. En caso documentar bloqueo AV avanzado durante el seguimiento se reprogramaba el marcapasos en el modo de estimulación más conveniente para el paciente.

Los pacientes seguían de forma rutinaria cinco controles de marcapasos durante el primer año y posteriormente un control anual, además de las consultas extraordinarias provocadas por los síntomas. En cada uno de los controles se interrogaba el ritmo propio para descartar presencia de bloqueo AV avanzado y el porcentaje de estimulación ventricular, utilizando este dato del último control para el análisis.

Los pacientes con disfunción sinusal, a partir del primer control, se revisaban cada 6 meses.

4.4 Test de basculación.

La indicación del test de basculación se realizó en los siguientes supuestos:

- 1.- En los pacientes sintomáticos con un masaje del seno carotídeo y un EEF negativo se llevó a cabo un test de basculación con la finalidad de establecer la etiología sincopal. Este grupo se comparó con un grupo control de 20 pacientes con bloqueo bifascicular sin síncope (previo consentimiento firmado) de las mismas características clínicas. El objetivo de comparar ambos grupos fue con la finalidad de evaluar la utilidad del test de basculación en los pacientes con bloqueo bifascicular.
- 2.- En pacientes sintomáticos con alta probabilidad por la anamnesis de síncope neuromediado.
- 3.- En todos los pacientes con recidiva sincopal posterior a la intervención terapéutica derivada del EEF.

La metodología del test se realizó siguiendo el protocolo italiano y las respuestas al mismo se clasificaron según la nomenclatura descrita en el estudio VASIS⁶¹.

4.5 Valoración de la necesidad de marcapasos.

Se definió la variable necesidad de MCP con la finalidad de evaluar en que pacientes la decisión de implantar marcapasos resultó adecuada durante el seguimiento. Esta evaluación se llevó a cabo de dos formas, una que registró los eventos eléctricos en la evolución (necesidad real de marcapasos) siguiendo los estudios clásicos y otra que además tuviera en cuenta los porcentajes de estimulación (necesidad teórica de marcapasos). Para evitar que la primera forma de evaluación infraestimara la utilidad efectiva del marcapasos, puesto que podría haber pacientes con bloqueos AV paroxísticos que no serían detectados en el control

de marcapasos ni tendrían síntomas por tener asegurada una estimulación mínima de 40 l/m. Así se definió la necesidad de marcapasos de dos modos distintos:

- 1) Necesidad real de marcapasos: incluyó a los pacientes en los que durante el seguimiento se registró formas avanzadas de bloqueo AV.
- 2) Necesidad teórica de marcapasos incluyó a los pacientes que cumplieran alguno de los siguientes requisitos:
 - a. Pacientes con progresión a BAV avanzado con documentación electrocardiográfica.
 - b. Pacientes que tras recibir una estimulación permanente quedan asintomáticos cuando el porcentaje de estimulación es $\geq 10\%$ durante el seguimiento.

El hecho de elegir una estimulación mínima de un 10 % en el seguimiento, descartaría la posibilidad de contabilizar, en ese porcentaje de estimulación, la presencia de ritmo intrínseco paciente a frecuencias inferiores a 40 l/min debido a predominio vagal nocturno.

Para definir el tiempo hasta bloqueo AV en los pacientes en los que había estimulación $\geq 10\%$ se obtuvo la media de tiempo entre dos visitas, la última que no alcanzaba el 10 % y la primera que lo alcanzaba.

4.6 Seguimiento.

En los pacientes que se implantó un marcapasos éste se llevó a cabo en la Unidad de marcapasos con 5 visitas durante el primer año y después 1 visita anual. En los pacientes a los que no se les implantó marcapasos fueron seguidos en la Unidad de arritmias con dos visitas anuales. Si los pacientes seguían sintomáticos se les implantó un Holter insertable o si estaban asintomáticos se les dio de alta después de 1 año de seguimiento.

A todos los pacientes, sintomáticos y asintomáticos, en marzo de 2007 se les hizo un seguimiento transversal mediante llamada telefónica para conocer la

presencia de recurrencias sincopales, ingresos de causa cardiaca y mortalidad. La mortalidad fue clasificada como de causa no cardiaca, de causa cardiaca no arrítmica y de causa arrítmica. Se definió muerte súbita como aquella muerte no esperada de causa natural que ocurrió en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas.

En los pacientes fallecidos en el hospital se determinó la causa de la muerte por la epicrísis. En los pacientes que murieron en domicilio, la causa de fallecimiento se estableció tras consultar el Registro General de Mortalidad de Cataluña.

4.7 Análisis estadístico.

Los resultados de las variables continuas se expresan con la media \pm desviación estándar (DE) y las cualitativas con la frecuencia absoluta y el porcentaje. Las variables que no se ajustaron a la distribución normal se muestran con la mediana y los percentiles 25 y 75.

Para comparar las variables continuas se utilizó la t de Student para muestras independientes y el test de ANOVA o la U de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis en el caso de no ajustarse a la distribución normal. Las diferencias entre porcentajes se compararon con la prueba de Ji Cuadrado de Pearson y la corrección de Fisher cuando el número de valores esperados fue inferior a 5.

El análisis de la evolución a bloqueo AV avanzado se llevó a cabo mediante 2 modelos de predicción: el modelo teórico y el modelo real. En cada modelo se llevó a cabo un análisis descriptivo, bivariado de Cox y se obtuvieron las curvas de Kaplan Meier. Para la estimación de los predictores independientes de cada modelo se utilizó la regresión multivariable de Cox (backward stepwise) y se introdujeron las variables con un nivel de significación $p \leq 0,1$ en el análisis bivariado de Cox. Los resultados se expresan con el *hazard ratio* (HR) y el IC 95 %. En los modelos resultantes se estudió el poder discriminatorio mediante el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), así como la sensibilidad y la especificidad. Para determinar el valor de corte óptimo del intervalo HV normal y del intervalo HV estresado con fármacos se llevó a cabo la curva de ROC para cada variable y se escogió el punto de mayor sensibilidad y especificidad.

La mortalidad se dividió en mortalidad global, cardiaca y arrítmica. Para determinar los predictores independientes de la mortalidad durante el seguimiento en cada grupo se llevó a cabo un análisis descriptivo, bivariado de Cox y la regresión multivariable de Cox siguiendo el mismo modelo descrito en la evolución a bloqueo AV avanzado.

El nivel de significación utilizado en todos los contrastes fue $p \leq 0,05$. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 13.0.

5. RESULTADOS

5.1 Descriptiva de la población a estudio

De los 284 pacientes incluidos, 21 de ellos fueron excluidos por no disponer de todas las variables del estudio. En la Tabla 1 se exponen las características demográficas, clínicas, factores de riesgo cardiovascular, parámetros ecocardiográficos y datos del ECG de los 263 pacientes incluidos en este estudio.

Tabla 1. Características de la población a estudio

Variables a estudio	Número y (porcentaje)
Edad media \pm DE	73 \pm 9
Sexo masculino n y (%)	180 (68)
Hipertensión n y (%)	175 (67)
Diabetes Mellitus n y (%)	78 (30)
Dislipemia n y (%)	77 (29)
Tabaquismo activo/ exfumadores n y (%)	29 (11)/ 93 (35)
Insuf. renal (FG<45ml/min/1,73m ²) n y (%)	45 (17)
FE mediana y (P25-P75)	63 (54-66)
Cardiopatía estructural n y (%)	125 (47)
Clase funcional NYHA I n y (%)	201 (76)
Clase funcional NYHA II n y (%)	44 (17)
Clase funcional NYHA III n y (%)	18 (7)
Sintomáticos (síncope o presíncope) n y (%)	217 (83)
Tipo de Bloqueo bifascicular	
BRIHH n y (%)	106 (40)
HBSA+BRDHH n y (%)	132 (50)
HBSP+BRDHH n y (%)	22 (8)
TIC n y (%)	4 (2)
Ritmo sinusal n y (%)	251 (95)
Anchura de QRS media \pm DE	144 \pm 15
Intervalo PR media \pm DE	215 \pm 48
BAV 1º asociado n y (%)	132 (52)
BAV paroxístico previo n y (%)	9 (3)

5.1.1 Características clínicas y electrocardiográficas

La cardiopatía estructural predominante fue la cardiopatía isquémica y la cardiopatía hipertensiva con 46 casos en cada una. Seguidas de la miocardiopatía dilatada no isquémica con 20 casos, la cardiopatía valvular con 10 casos y un solo caso de miocardiopatía hipertrófica obstructiva. La función ventricular expresada en la fracción de eyección (FE) fue normal como grupo, aunque en 30 (11 %) pacientes la FE fue $\leq 35\%$. Asimismo, la mayoría de los pacientes estaban en CF I de NYHA excepto un 24 % la CF fue \geq II como se observa en la Tabla 1.

En relación a la clínica, 176 casos fueron estudiados por síncope con una mediana de 3,8 (P25:1-P75:6) síncope por paciente. En 41 pacientes el EEF se llevó a cabo por la presencia de clínica presíncope y 46 estaban asintomáticos.

De los 176 pacientes con síncope la historia clínica sugería síncope neuromediado en 33 casos, en 12 se demostró hipersensibilidad del seno carotídeo, en 9 se documentó bloqueo AV avanzado y transitorio en el ECG, en 6 por una taquicardia ventricular monomórfica sostenida. En el resto no había orientación diagnóstica.

Los 46 pacientes asintomáticos respecto a síncope o presíncope fueron estudiados por episodios de palpitaciones no documentadas en 18 de ellos y 4 por un flúter típico. Otros 24 sin síntomas fueron remitidos para valoración preoperatoria por el Servicio de Anestesia por presentar trastornos graves de la conducción intraventricular.

La mayoría de los pacientes estaban en ritmo sinusal en el ECG excepto 12 (5 %) pacientes que presentaban una fibrilación auricular permanente.

En los cuatro tipos de bloqueos bifascicular no hubo diferencias estadísticas en relación a la duración del intervalo PR, aunque se observó diferencias significativas en la anchura del QRS. La duración del intervalo QRS en los pacientes con BRIHH (152 ± 15 ms) fue significativamente superior que los pacientes con un HBSA+BRDHH (138 ± 11 ms) y con un HBSP +BRDHH (142 ± 11 ms; $p < 0,001$).

5.1.2 Características del EEF

En cuanto a las variables electrofisiológicas, la mediana del AH fue de 117 ms (P25:98 - P75:145). La mediana del intervalo HV fue de 64 (P25:56 – P75:74). Respecto al intervalo HV y el tipo de bloqueo bifascicular, los pacientes con HBSA+BRDHH tenían un HV marginalmente significativo más corto de 63 (P25:50 – P75:72) que los pacientes con BRIHH con un HV de 64 (P25:58 – P75:74) y los pacientes con HBSP+BRDHH con un HV de 65 (P25:58 – P75:76) ($p=0,09$). Se excluyeron los pacientes con TIC por ser tan solo 4 casos.

Existía conducción retrógrada en 154 (59 %) pacientes sin diferencias según el tipo de bloqueo bifascicular. Se observó bloqueo AV infrahisiano mediante estimulación auricular en 7 (3 %) pacientes. Se administraron fármacos antiarrítmicos de la clase 1 para estresar el sistema de conducción infrahisiano predominantemente con procainamida en 99 (38 %) pacientes, obteniendo cifras del intervalo HV ≥ 100 ms en 6 pacientes.

En este estudio el intervalo HV se correlacionó con el intervalo QRS, en el sentido de que a más largo el primero más ancho el segundo con una r de 0,3 ($p=0,01$). Asimismo, se observó que el intervalo HV fue superior de 68 (P25:60 – P75:81) ms en los pacientes con una cardiopatía estructural a diferencia de los pacientes sin cardiopatía estructural que era de 64 (P25:57 – P75:73) ms ($p=0,03$). Igualmente se observó que los en CF \geq II el intervalo HV fue 71 (P25:61 – P75:83) ms significativamente superior a los pacientes en CF I que fue 64 (P25:57 – P75:73) ms ($p=0,01$).

Se indujeron mediante estimulación auricular programadas o ráfagas auriculares 2 flúter istmo-dependientes y 12 fibrilaciones auriculares sostenidas en pacientes previamente en ritmo sinusal, que requirieron cardioversión eléctrica para poder continuar el estudio. No se recogieron el número de fibrilaciones auriculares no sostenidas ni episodios de taquicardia auricular autolimitados.

La estimulación ventricular programada indujo en 6 pacientes episodios de taquicardia ventricular monomórfica sostenida que requirieron sobreestimulación o

cardioversión por mala tolerancia. Todos los pacientes inducibles tenían una cardiopatía estructural, en 5 una cardiopatía isquémica y 1 una miocardiopatía dilatada. La FE de estos pacientes era moderada o severamente deprimida. En los pacientes sin cardiopatía no se logró inducir ninguna taquicardia ventricular.

5.1.3 Otras variables

En 16 pacientes se observó una disfunción sinusal mediante test de recuperación del nodo sinusal corregido (normal < 550) y solo en 12 de ellos se corroboró mediante Holter la existencia de la disfunción sinusal.

Se administró ATP en 107 (40 %) pacientes y en 46 pacientes se observó una asistolia superior a 6 segundos por lo que se consideró una respuesta positiva. En 28 de los 46 paciente fueron pausas sinusales y en 18 bloqueo AV suprahisiano. Entre los 61 pacientes con pausas menores de 6 segundos, en 46 las pausas sinusales fueron de corta duración, en 12 bloqueo AV suprahisiano y en 3 pacientes no hubo alteración del ritmo.

La hipersensibilidad del seno carotídeo se demostró en 5 pacientes sintomáticos sin otras alteraciones en el EEF que aconsejaron implantar marcapasos. Otros 7 pacientes con hipersensibilidad del seno carotídeo tenían además alteraciones de la conducción infrahisiana.

Se hicieron 97 (37%) estudios de mesa basculante en pacientes sintomáticos. En 33 de ellos con EEF positivo, el test de basculación se hizo previo al EEF por sospecha clínica de síncope neuromediado. De ellos, 18 resultaron positivos (10 VASIS 3, 5 VASIS 1 y 3 VASIS 2) y 15 fueron negativos. En los 64 pacientes restantes el test de basculación se llevó a cabo tras obtener un resultado negativo del EEF. Este grupo se comparó con un grupo control cuyos resultados se comentan en apartado 5.5.

Se implantó dispositivo de estimulación permanente a 163 (62 %) de los 263 pacientes estudiados. De ellos 153 eran del grupo de los sintomáticos y 10 de los

asintomáticos. Los dispositivos implantados fueron 7 desfibriladores y 156 marcapasos.

5.2 Seguimiento.

La mediana de seguimiento fue de 4,5 años con percentil 25 de 2,16 y percentil 75 de 6,41 años. La revisión de los dispositivos mostró que 105 (64 %) de los 163 pacientes el porcentaje de estimulación fue superior a un 10 % durante el seguimiento, en 3 de ellos la indicación del MCP fue únicamente por hipersensibilidad del seno carotídeo sin alteración de la conducción distal. En 57 (35 %) pacientes se observó un bloqueo AV avanzado, lo que comportó la reprogramación necesaria en la estimulación.

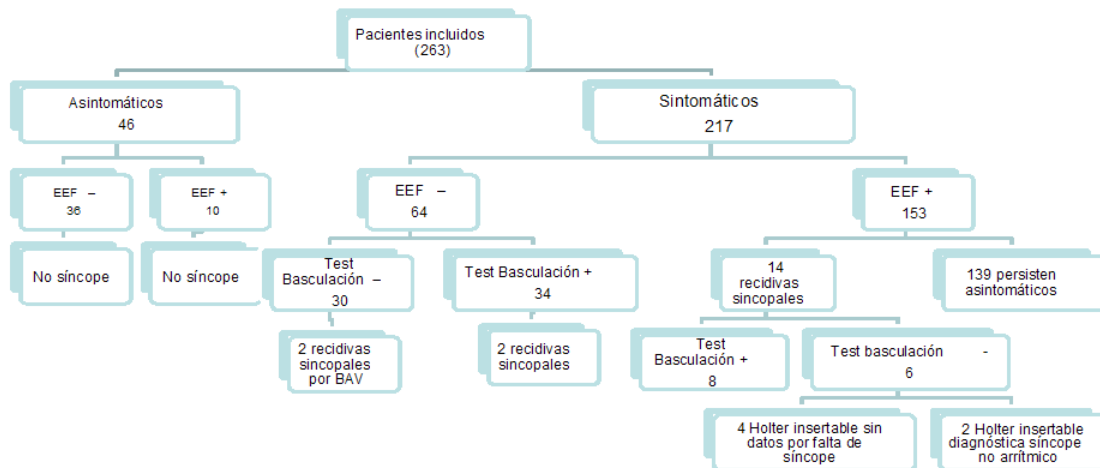
5.2.1 Síntomas

De los 217 pacientes sintomáticos presentaron un nuevo síncope 18 de ellos. Como se observa en la figura 5, en 4 de ellos con un EEF negativo y la recidiva sincopal fue por bloqueo AV avanzado en 2 pacientes y en otros 2 se diagnosticaron de síncope neuromediado (test de basculación positivo). En 14 pacientes con un EEF positivo y portadores de marcapasos, el test de basculación fue positivo en 8 y se interpretó como neuromediado. En los 6 pacientes que el test fue negativo se les implantó un Holter insertable pero en ninguno de ellos se registraron datos diagnósticos durante el tiempo que lo llevaron, ni siquiera en 2 pacientes que presentaron un nuevo síncope desde el implante.

Entre los pacientes asintomáticos ninguno presentó síncope durante el seguimiento. En 9 se indicó un marcapasos definitivo por observarse un intervalo HV largo (superior a 100 ms basal o bajo efecto de fármacos antiarrítmicos) durante el EEF. En 1 paciente con características MADIT II, se observó un HV prolongado y además se indujo taquicardia ventricular monomórfica sostenida, por lo que se

implantó un desfibrilador automático. Este paciente no presentó terapias durante el seguimiento, pero si utilizó la estimulación más de un 10 %.

Figura 5. Seguimiento de los pacientes



5.2.2 Estudio electrofisiológico

De los 163 pacientes con EEF positivo hubo 61 (37 %) pacientes que recibieron marcapasos y nunca lo utilizaron más de un 10 % del tiempo ni tampoco presentaron un nuevo síncope o recidiva presincope durante el seguimiento.

De los 100 (38 %) pacientes con EEF negativo (figura 5), 36 pacientes eran asintomáticos y 64 sintomáticos. En 34 de los sintomáticos se estableció el diagnóstico de síncope neuromediado por respuesta positiva al test de basculación. De los 30 pacientes restantes en 2 se implantó un Holter insertable, por recidiva sincopal mostrando en ambos bloqueo AV avanzado en el seguimiento. Finalmente 28 pacientes quedaron sin diagnóstico.

A los 6 pacientes en los que se indujeron arritmias ventriculares se les implantó un desfibrilador automático, 5 eran del grupo sintomático y 1 del grupo asintomático. Los 5 del grupo sintomático presentaron terapias apropiadas durante el seguimiento, el paciente asintomático a pesar de ser inducible no presentó nuevas

arritmias. Se implantó además otro desfibrilador en un paciente sintomático con características MADIT II, con HV prolongado, a pesar de no ser inducible. Este paciente presentó terapias apropiadas en el seguimiento.

5.3 Predicción de evolución a bloqueo AV avanzado.

Para el análisis de la evolución de los pacientes con bloqueo bifascicular a bloqueo AV se han excluido a 12 pacientes con el diagnóstico de hipersensibilidad del seno carotídeo y a 2 pacientes que fallecieron antes de la primera visita de seguimiento. En los 249 pacientes incluidos, se llevó a cabo dos modelos de predicción a bloqueo AV avanzado: El primero consistió en analizar la evolución teórica y el segundo la evolución real a bloqueo AV avanzado.

La evolución teórica se definió por la presencia de una estimulación superior al 10 % del marcapasos o por la presencia de bloqueo AV documentado en el seguimiento, como se ha comentado en material y métodos. Esto ocurrió en 102 pacientes de los 249 (41 %).

El segundo modelo se observó la evolución real a bloqueo AV avanzado, teniendo en cuenta sólo a los pacientes que tuvieron bloqueo AV avanzado documentado mediante ECG y debido a causas no reversibles durante el seguimiento. Esto ocurrió en 57 de los 249 pacientes (23 %).

En ambos modelos se llevó a cabo tres tipos de análisis. Se evaluaron separadamente el valor de las variables clínicas (análisis clínico) y de las variables obtenidas en el EEF (análisis electrofisiológico) en la predicción a bloqueo AV avanzado. Posteriormente se realizó un análisis conjunto de las variables significativas de los dos modelos anteriores (análisis mixto) con el objetivo de obtener una mejor predicción a bloqueo AV avanzado.

5.3.1 Evolución teórica a bloqueo AV avanzado

5.3.1.1 Análisis clínico

El análisis descriptivo de las variables clínicas en esta evolución a bloqueo AV se ha dividido en la ausencia de MCP y en la necesidad teórica de MCP como se observa en la Tabla 2. Las principales diferencias entre los dos grupos a bloqueo AV avanzado fueron: la presencia de síncope o presíncope se observó en un 92 % en la necesidad teórica de MCP en relación a la ausencia teórica del mismo que fue del 79 % ($p=0,007$). La insuficiencia renal expresada con una eFGR < 60 ml/min/1.73 m² fue marginalmente significativa y se observó en un 47 % en los que precisarían un MCP frente a un 38 % de los que no necesitarían un MCP ($p= 0,08$).

Del ECG las diferencias significativas entre los dos grupos fueron el intervalo PR y la anchura del QRS. En la necesidad teórica de MCP se observó que un 69 % de los pacientes presentaron un intervalo PR > 200 ms y un 65 % una anchura del QRS > 140 ms en relación a la ausencia de MCP que fue de un 43 % y de un 40 % ($p < 0,001$), respectivamente.

Tabla 2. Análisis bivariado de las variables clínicas en pacientes con necesidad teórica de marcapasos.

Variables	Total= 249	Ausencia	Necesidad	p
		Teórica de MCP	Teórica de MCP	
Síncope, n (%)	209 (84)	116 (79)	93 (91)	0,007
Hombre, n (%)	167 (67)	94 (64)	73 (72)	0,15
Edad (media ± DE)	73 ± 9	73 ± 9	74 ± 7	0,19
Clase funcional NYHA >II, n (%)	54 (22)	29 (20)	25 (25)	0,29
Cardiopatía estructural, n (%)	116 (47)	64 (44)	52 (51)	0,15
HTA, n (%)	165 (66)	96 (65)	69 (66)	0,57
Diabetes, n (%)	71 (29)	39 (27)	32 (31)	0,34
Dislipemia, n (%)	72 (29)	47 (32)	25 (25)	0,24
Fumador y exfumador, n (%)	111 (45)	60 (41)	51 (50)	0,47
FE < 35 %, n (%)	24 (10)	14 (10)	10 (10)	0,97
eFGR < 60 ml/min por 1.73 m2	104 (42)	56 (38)	48 (47)	0,08
ECG:				
Fibrilación auricular, n (%)	12 (5)	8 (5)	4 (34)	0,55
Intervalo PR > 200 ms, n (%)	128 (54)	60 (43)	68 (69)	<0,001
Anchura QRS > 140 ms, n (%)	124 (50)	57 (39)	67 (65)	<0,001
Bloqueo AV previo, n (%)	9 (4)	3 (2)	6 (6)	0,17
Tipo de Bloqueo bifascicular:				
BRDHH+ HBSA, n (%)	123 (49)	80 (55)	43 (41)	
BRDHH + HBSP, n (%)	22 (9)	10 (7)	12 (12)	
BRIHH, n (%)	100 (40)	54 (37)	46 (45)	0,56

Las variables que se asociaron a un mayor riesgo de presentar un bloqueo AV en análisis bivariado de la regresión de Cox (Tabla 3) fueron la presencia de clínica sincopal o presincopal con un HR de 2,21 (1,11-4,38), el intervalo PR > 200 ms con un HR de 2,58 (1,68-3,98) y la anchura del QRS > 140ms con un HR de 2,7 (1,78-4,1) siendo marginalmente significativo el HR de la presencia de bloqueo AV previo de 2,22 (0,97-5,1).

Tabla 3. Análisis bivariado mediante regresión de Cox de las variables clínicas en la evolución de necesidad teórica de marcapasos

Variables	HR	IC 95%	p
Clínica	2,21	1,11-4,38	0,02
Sexo masculino	1,33	0,86-2,05	0,19

Edad	1,01	0,99-1,04	0,3
Hipertensión	1,16	0,76-1,75	0,49
Diabetes	1,21	0,8-1,85	0,36
Dislipemia	0,8	0,51-1,26	0,34
Tabaquismo (fumador y ex-fumador)	1,31	0,89-1,94	0,17
CF \geq II NYHA	1,36	0,87-2,14	0,18
eFGR < 60 ml/min por 1.73 m ²	1,27	0,86-1,88	0,22
Cardiopatía estructural	1,22	0,83-1,81	0,3
Fibrilación auricular	0,73	0,27-1,98	0,53
FE < 35 %	1,25	0,65-2,40	0,5
PR > 200 ms	2,58	1,68-3,98	< 0,001
QRS > 140 ms	2,7	1,78-4,1	< 0,001
BAV previo	2,22	0,97-5,1	0,058
Tipo de Bloqueo bifascicular:			
HBSA+BRDHH			Referencia
HBSP+BRDHH	1,17	0,67-2,32	0,12
BRIHH	1,19	0,57-2,12	0,11

Con estas variables significativas o marginalmente significativas se estableció una curva ROC para valorar la sensibilidad y especificidad del modelo clínico con la finalidad de poder predecir los pacientes que evolucionaran a bloqueo AV avanzado y consecuentemente poder predecir la necesidad de un marcapasos. La sensibilidad de este modelo fue del 77 % y la especificidad del 58 %. En la figura 12 se muestran las diferentes curvas ROC de los modelos predictivos utilizados.

Finalmente, se llevó a cabo una regresión múltiple de Cox que muestra que las únicas variables clínicas que aumentan el riesgo en relación a la predicción de este modelo de la evolución teórica a bloqueo AV avanzado son la clínica sincopal o presincopal previa, un intervalo PR > 200 ms y una anchura de QRS > 140 ms. Un filtrado glomerular < 60 ml/min por 1.73 m² es marginalmente significativo. La Tabla 4 muestra el HR y los IC 95% de las variables mencionadas.

Tabla 4. Análisis multivariado mediante regresión de Cox de las variables clínicas relacionadas en la evolución teórica a bloqueo AV avanzado

Variable	HR	IC 95 %	p
Clínica previa	2,88	1,44-5,78	0,03
eFGR < 60 ml/min por 1.73 m ²	1,5	0,99-2,27	0,054
PR > 200 ms	2,52	1,62-3,91	< 0,001
QRS > 140 ms	2,68	1,75-4,1	<0,001

5.3.1.2 Análisis electrofisiológico

En el análisis descriptivo de las variables electrofisiológicas se observa en la Tabla 5. La diferencias significativas entre los dos grupos fueron el intervalo AH con una mediana de 114 ms en el grupo que no necesitaría MCP frente a 124 ms para los que teóricamente lo necesitaban ($p=0,01$). La duración del intervalo HV fue menor con una mediana de 58 ms en los que no necesitarían MCP en relación a los que precisarían el MCP de 72 ms ($p=0,001$). La existencia de conducción retrograda, presente en el 40 % de los pacientes que necesitarían MCP en relación a 75 % que no lo requerían ($p=0,001$). Finalmente, un HV superior a 100 ms bajo efecto de fármacos estresantes del infrahis, se observó en el 55 % de los pacientes con necesidad de MCP frente a un 6 % en los pacientes sin necesidad del mismo ($p<0,001$).

Se estableció un punto de corte del intervalo HV en 64 ms, al obtener en este punto la máxima sensibilidad y especificidad (sensibilidad 76 %, especificidad del 77 %), con un valor predictivo positivo (VPP) del 70 % y valor predictivo negativo (VPN) de 82 %. La división de esta variable en 2 categorías observó que el 78 % de los pacientes que necesitaron marcapasos tenían un HV > 64 ms frente a un 24 % de pacientes que no lo precisaron ($p=0,001$).

El punto de corte del HV bajo efecto de la procainamida de 100 ms procede de la literatura. En nuestra serie, este punto de corte tiene una sensibilidad del 40 % y una especificidad del 94 % con un VPP de 55 % y un VPN del 90 %. El análisis del valor de HV estresado bajo fármacos antiarrítmicos mediante la curva ROC mostró que el punto de mejor exactitud diagnóstica fue el valor de 88 ms, con una sensibilidad del 73 % y una especificidad del 94 %, un VPP de 65 % y un VPN del

95 %. Con este nuevo punto de corte se observó que los pacientes con HV > 88 ms bajo efecto de estos fármacos, necesitaban marcapasos en un 63 % frente al 8 % de pacientes que no lo precisaban ($p < 0,001$).

Tabla 5. Análisis bivariado de las variables electrofisiológicas según necesidad teórica de marcapasos.

Variables	Total = 249	Ausencia teórica de MCP	Necesidad teórica de MCP	p
AH (mediana, P25 -P75)	116 (98-144)	114 (98-136)	124 (104-162)	0,016
HV (mediana, P25 -P75)	64 (56-74)	58 (47-76)	72 (65 - 82)	0,001
Cond. retrograda n (%)	144 (60,7)	104 (75)	40 (40)	0,001
HV Farm >100 ms n (%)	11/94 (12)	5 (6)	6 (55)	< 0,001
HV Farm > 88 ms n (%)	16/94 (17)	6 (8)	10 (63)	< 0,001
HV > 64 ms n (%)	115 (46)	35 (24)	80 (78)	0,001
BAV con E. n (%)	7 (3)	3 (2)	4 (4)	0,41
Bloqueo intrahisiano	10 (4)	4 (3)	6 (6)	0,24

Cond: conducción. Farm: fármaco estresante del infrahis. E: estimulación.

En el análisis bivariado mediante regresión de Cox de las variables electrofisiológicas (Tabla 6), demuestra que la existencia de un intervalo HV > 64 ms, la prolongación del HV por encima de 88 ms y de 100 ms tras administración de fármacos estresantes del infrahis son factores que aumentan el riesgo en la necesidad teórica de marcapasos. Mientras que la existencia de conducción retrograda demostró ser un factor que disminuyó el riesgo en cuanto a la necesidad teórica de estimulación.

La Tabla 6. Análisis bivariado de Cox de las variables electrofisiológicas para evolución teórica de BAV avanzado.

Variables	HR	IC 95%	p
Intervalo AH	1	1-1,01	0,001
Intervalo HV	1,06	1,05-1,08	0,001
Cond. Retrograda	0,34	0,23-0,5	< 0,001
HV > 100 ms tras fármaco	13,23	4,11-42,6	< 0,001
HV > 88 ms tras fármaco	43,32	9,33-201,1	< 0,001

HV > 64 ms	7,17	4,44-11,6	< 0,001
BAV tras estimulación auricular.	1,71	0,63-4,66	0,29
Bloqueo Intrahisiano	1,75	0,76-3,98	0,18

Igual que en el análisis clínico se realizó una curva ROC con las variables significativas en este modelo (figura 12) con una sensibilidad del 76 % y una especificidad del 77 %.

En el análisis multivariado mediante regresión de Cox sólo el intervalo HV > 64 ms se observó como un factor de riesgo con un HR de 7,17 (4,44-11,60; $p < 0,001$).

5.3.1.3 Análisis mixto: Clínico y electrofisiológico

En este modelo mixto se han introducido las variables clínicas y electrofisiológicas significativas de los modelos anteriores. En la regresión múltiple de Cox las únicas variables que aumentaron el riesgo de presentar un bloqueo AV en este modelo teórico fueron la presencia de clínica sincopal o presincopal, la insuficiencia renal (filtrado glomerular < a 60 ml/min por 1.73 m²), un intervalo QRS > 140 ms y un intervalo HV > de 64 ms. En la tabla 7 se expresan el HR y los intervalos de confianza del 95%.

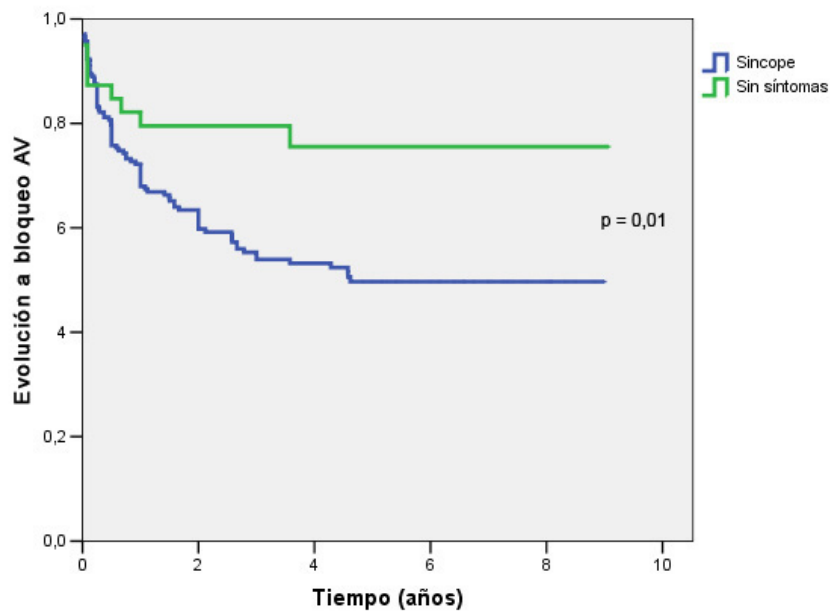
Tabla 7. Análisis multivariado de Cox de las variables clínicas y electrofisiológicas según necesidad teórica de marcapasos

Variables	HR	IC 95%	p
Anchura QRS > 140 ms	2,44	1,59-3,76	< 0,001
HV > 64 ms	6,6	4,04-10,80	< 0,001
Clínica previa	2,06	1,03-4,12	0,041
eFGR < 60 ml/min/1.73 m ²	1,86	1,22-2,83	0,004

La evolución a bloqueo AV según los síntomas del paciente mediante las curvas de Kaplan Meier en la necesidad teórica de MCP se observa en la figura 6. En ausencia de síntomas la evolución a bloqueo AV fue del 20 % a los 12 meses y

del 25 % a los 5 años a diferencia de los pacientes con síntomas que fue del 28 % y del 50 % (Log-rank $p=0,01$), respectivamente.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier en relación a la presencia de clínica sincopal o presincopal en la evolución a necesidad teórica de marcapasos.

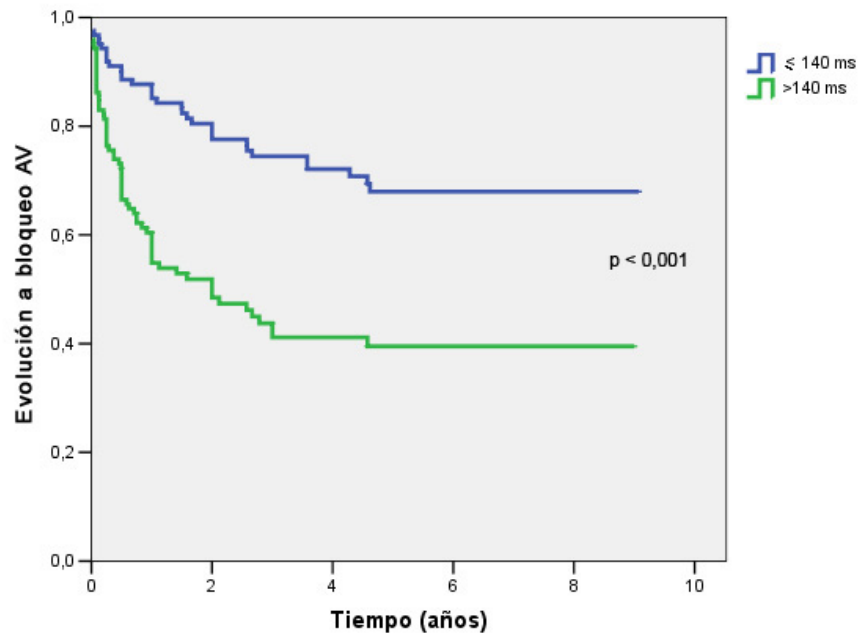


En

relación a la

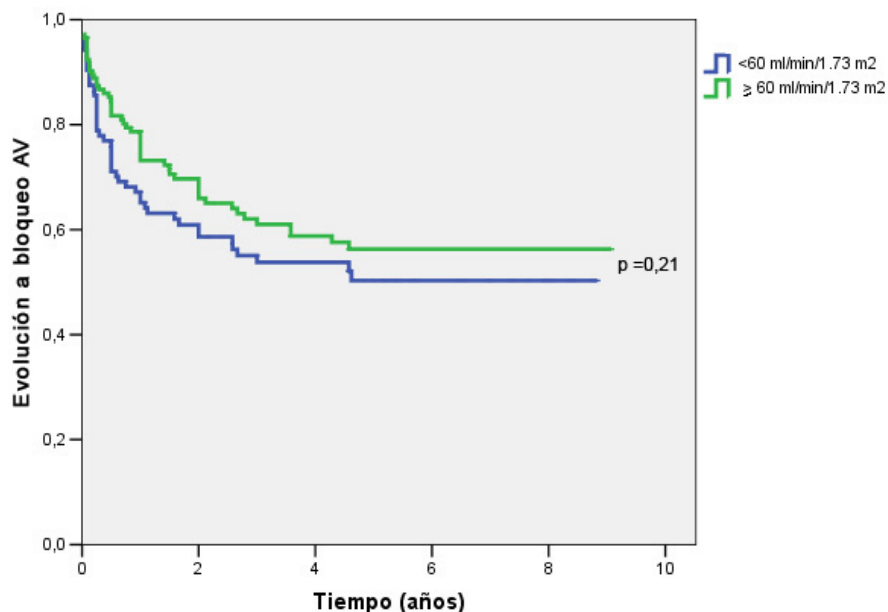
anchura del QRS igualmente se observó diferencias significativas en los dos grupos (figura 7). Los pacientes con un QRS > 140 ms a los 12 meses la evolución a bloqueo AV fue del 60 % a diferencia de los pacientes con un QRS ≤ 140 ms que fue del 88 % y a los 5 años aumentó a un 40 % en los pacientes con un QRS > 140 ms y del 68 % en los pacientes con un QRS ≤ 140 ms (Log-rank $p<0,001$).

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier respecto a la anchura del QRS en la evolución a necesidad teórica de marcapasos.



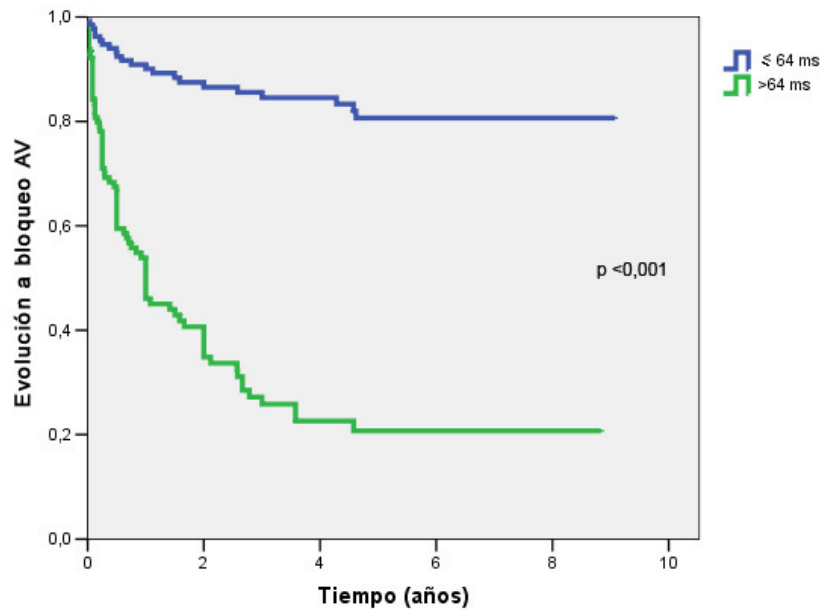
La evolución a bloqueo AV en los pacientes con insuficiencia renal (eFGR < 60 ml/min/1.73 m²) a los 12 meses fue del 67 % y los que no presentaron una insuficiencia renal (eFGR ≥ 60 ml/min/1.73 m²) fue del 79 %, a los 5 años se observó en un 50 % y 56 %, respectivamente. Aunque la proporción de pacientes con insuficiencia renal fue superior en relación a los pacientes sin insuficiencia renal, esta diferencia no fue significativa.

Figura 8. Curva de Kaplan-Meier según la función renal en la evolución a necesidad teórica de marcapasos.



En relación al intervalo HV, los pacientes con un intervalo HV > 64 ms la evolución a bloqueo AV a los 12 meses fue del 46 % a diferencia de los pacientes con un intervalo HV normal que fue del 10 % y esta diferencia aumentó a los 5 años a un 21 % y a un 81 % (Log-rank $p < 0,001$) (figura 9).

Figura 9. Curva de Kaplan-Meier respecto a la duración del intervalo HV en la evolución a necesidad teórica de marcapasos



Con estas cuatro variables se construyó la probabilidad anual de presentar un bloqueo AV que se expresa en la Tabla 8 y en las figuras 10 y 11 según la presencia de un factor de riesgo o de varios factores de riesgo.

Tabla 8. Probabilidad anual de bloqueo AV avanzado para modelo teórico.

Clínica	eFGR	Anchura QRS	HV	Prob. BAV avanzado (%)
Asintomático	≥ 60	≤ 140	≤ 64	3
Asintomático	≥ 60	≤ 140	> 64	28
Asintomático	≥ 60	> 140	≤ 64	11
Asintomático	≥ 60	> 140	> 64	55

Asintomático	< 60	≤ 140	≤ 64	5
Asintomático	< 60	≤ 140	>64	30
Asintomático	< 60	>140	≤ 64	12
Asintomático	< 60	>140	>64	59
Sintomático	≥ 60	≤ 140	≤ 64	6
Sintomático	≥ 60	≤ 140	>64	33
Sintomático	≥ 60	>140	≤ 64	22
Sintomático	≥ 60	>140	>64	80
Sintomático	< 60	≤ 140	≤ 64	17
Sintomático	< 60	≤ 140	>64	71
Sintomático	< 60	>140	≤ 64	37
Sintomático	< 60	>140	>64	95

Figura 10. Gráfico que muestra la probabilidad anual de progresión a BAV avanzado en el modelo teórico en pacientes sintomáticos y asintomáticos en función del factor de riesgo que se asocia.

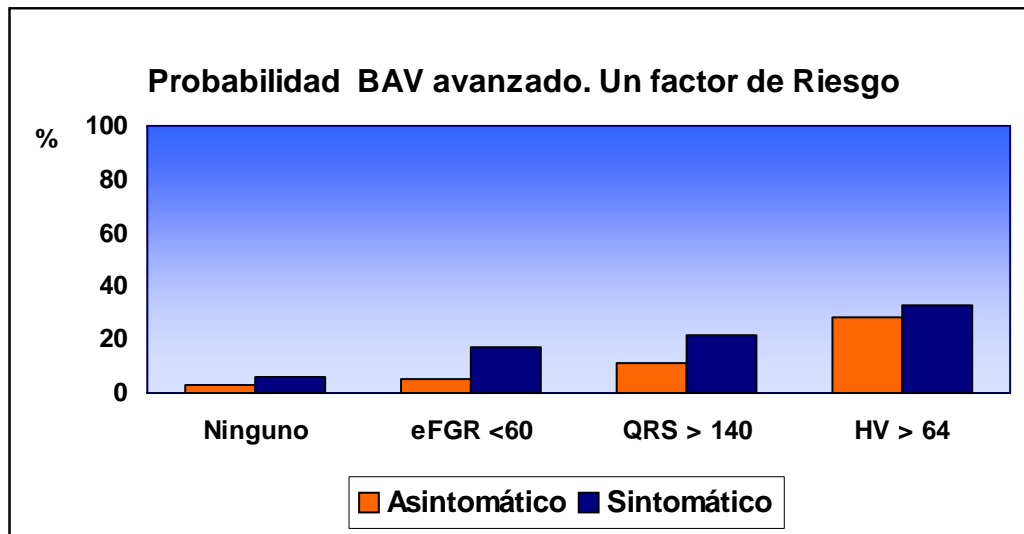
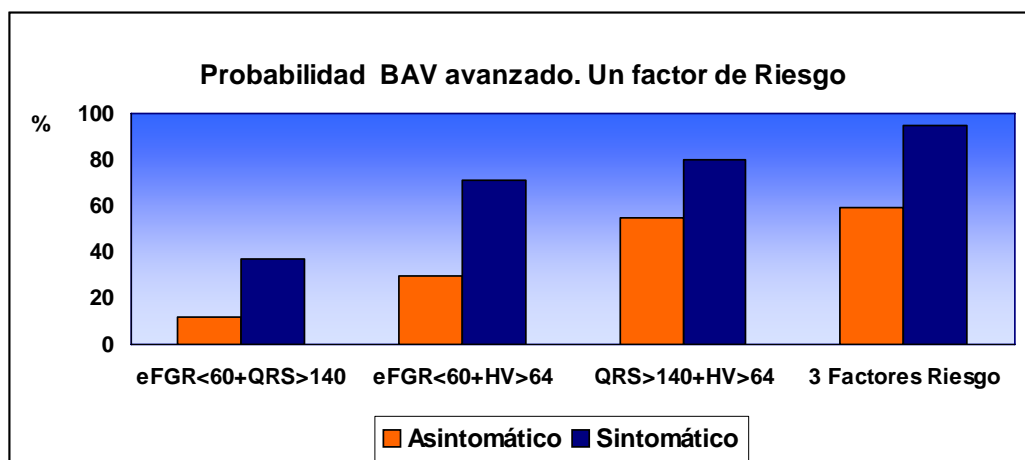


Figura 11. Gráfico que muestra la probabilidad anual de progresión a BAV avanzado en el modelo teórico en función de los diversos factores de riesgo en pacientes sintomáticos y asintomáticos.

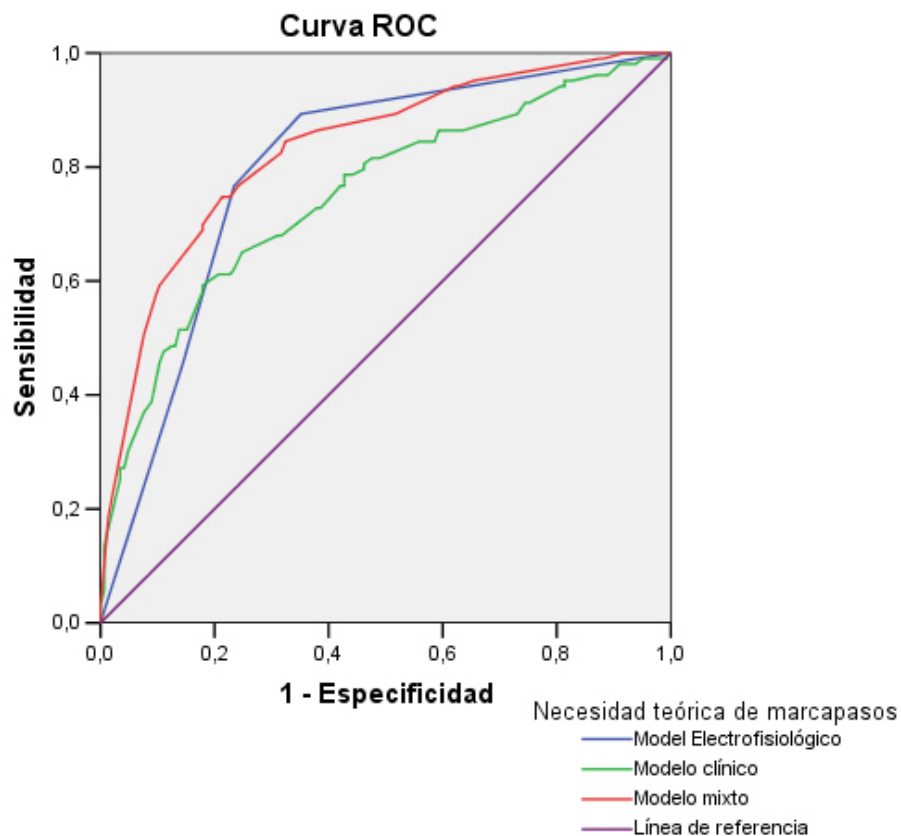


Se puede observar como la probabilidad de progresión a bloqueo AV aumenta en los pacientes con síntomas independientemente de que presenten uno o más factores de riesgo (figura 10). Los pacientes sintomáticos con un HV > 64 ms la probabilidad de progresar a bloqueo AV es del 33 %, pero cuando este intervalo HV se asocia a una insuficiencia renal aumenta a un 71 % o cuando en el ECG se observa un QRS > 140 ms la probabilidad de bloqueo AV es del 80 % (figura 11). En

presencia de los 3 factores de riesgo (eFGR < 60 ml/min/1.73 m², QRS > 140 ms, HV > 64 ms) sin síntomas la probabilidad es del 59 % pero en presencia de clínica sincopal la probabilidad aumenta a un 95 %.

Con estos 3 modelos de predicción se realizó una curva ROC para definir la sensibilidad y especificidad de cada modelo. La figura 12 se muestra superpuestos los 3 modelos. Es decir, el clínico, el electrofisiológico y el mixto, de ellos el que mejor predice la evolución a bloqueo AV es el mixto con un área bajo la curva de 0,833 IC 95% [0,78-0,88], frente a 0,751 IC 95% [0,69-0,81] del modelo clínico y 0,799 IC 95% [0,74-0,86] del modelo electrofisiológico.

Figura 12. Curva ROC de predicción de BAV avanzado teórico según los diferentes modelos clínico, electrofisiológico y mixto.



5.3.

2 Evolución real a bloqueo AV avanzado.

Se observó en 57 de los 249 pacientes estudiados. Igual que en el caso anterior se definió 3 modelos de predicción: el clínico, el electrofisiológico y el mixto.

5.3.2.1 Análisis Clínico

El análisis descriptivo de las variables clínicas en la evolución real a bloqueo AV se ha dividido en la ausencia real de MCP y en la necesidad real de MCP como se observa en la Tabla 9. Las principales diferencias entre los dos grupos corresponden a los datos del ECG. La presencia de bloqueo AV previo se observó en el 11 % de los pacientes que necesitaron marcapasos frente al 2 % que no lo necesitaron ($p = 0,005$), la anchura de QRS >140 ms y el intervalo PR < 200 ms se observó en el 72 % y 79 % de los pacientes que necesitaron MCP en relación a un 43 % y 46 % de pacientes que no necesitaron MCP ($p < 0,001$).

De los datos clínicos, el síncope se observó en una mayor proporción en el grupo de pacientes que necesitaron marcapasos (86 % versus 83 %) pero esta diferencia no fue significativa. La única variable clínica significativa fue el tabaquismo (fumadores activos más ex-fumadores) que se observó en el 56 % de los pacientes que necesitaron marcapasos frente al 41 % que no lo necesitaban ($p = 0,04$). La presencia de ritmo sinusal, el sexo masculino, una CF igual o superior a II y la FE inferior al 35% fueron marginalmente significativos.

Tabla 9. Análisis descriptivo de las variables clínicas en pacientes con necesidad real de marcapasos.

Variables	Total=249	Ausencia Real de MCP	Necesidad Real de MCP	p
Síncope, n (%)	209(84)	160 (83)	49 (86)	0,63
Hombre, n (%)	167 (67)	123 (64)	44 (77)	0,06
Edad (media \pm DE)	73 \pm 9	73 \pm 9	74 \pm 9,1	0,24
Clase funcional NYHA >II, n (%)	54 (22)	37 (19)	17 (30)	0,09
Cardiopatía estructural, n (%)	116 (47)	86 (45)	30 (53)	0,29
HTA, n (%)	165 (66)	129 (67)	36 (63)	0,57
Diabetes, n (%)	71 (29)	54 (28)	17 (30)	0,8
Dislipemia, n (%)	72 (29)	56 (29)	16 (28)	0,87
Fumador y ex-fumador, n (%)	111 (45)	79 (41)	32 (56)	0,04
FE < 35 %, n (%)	24 (8)	15 (8)	9 (16)	0,08
eFGR < 60 ml/min por 1.73 m2	104 (42)	78 (41)	26 (46)	0,5
ECG:				
Fibrilación auricular, n (%)	12 (5)	12 (6)		0,07
Intervalo PR > 200 ms, n (%)	128 (54)	83 (46)	45 (79)	<0,001
Anchura QRS > 140 ms, n (%)	124 (50)	83 (43)	41 (72)	<0,001
Bloqueo AV previo, n (%)	9 (4)	3 (2)	6 (11)	0,005
Tipo Bloqueo bifascicular:				
BRIHH, n (%)	100 (40)	75 (39)	25 (44)	
BRDHH + HSA, n (%)	123 (49)	99 (52)	24 (42)	
BRDHH + HSP, n (%)	22 (9)	16 (8)	6 (11)	0,56

En el análisis multivariado mediante regresión de Cox las variables clínicas que aumentaron el riesgo a bloqueo AV fueron el tabaquismo, la fracción de eyección < 35%, la presencia de bloqueo AV previo, un intervalo PR > 200ms y una anchura de QRS >140ms. Fueron marginalmente significativas la CF \geq II y el sexo masculino. La Tabla 10 muestra el riesgo relativo (HR) y los IC 95% para dichas variables.

Tabla 10. Análisis multivariado mediante regresión de Cox de las variables clínicas según necesidad real de marcapasos.

Variable	HR	IC 95%	p
Clínica	1,17	0,55-2,47	0,68
Sexo masculino	1,74	0,94-3,23	0,08
Edad	1,01	0,98-1,04	0,41
Hipertensión	0,91	0,53-1,55	0,72
Diabetes	1,09	0,61-1,91	0,77
Dislipemia	0,98	0,55-1,74	0,94
Tabaquismo (fumador y exfumador)	1,68	1-2,85	0,05
CF \geq II NYHA	1,71	0,97-3,01	0,06
eFGR < 60 ml/min por 1.73 m ²	0,86	0,51-1,44	0,56
Cardiopatía estructural	1,34	0,79-2,25	0,27
Fibrilación auricular	0,04	0,00-6,69	0,23
FE < 35 %	2,13	1,04-4,34	0,04
PR > 200 ms	3,91	2,07-7,41	< 0,001
QRS > 140 ms	3,11	1,74-5,55	< 0,001
BAV previo	4,23	1,81-9,88	0,001
Tipo de Bloqueo bifascicular:			
HBSA+BRDHH			Referencia
HBSP+BRDHH	1,34	0,55-3,29	0,51
BRIHH	1,28	0,73-2,25	0,38

5.3.2.2 Análisis electrofisiológico

La principales diferencias entre los dos grupos en el análisis descriptivo del modelo electrofisiológico (Tabla 11) fueron el intervalo AH con una mediana de 116 ms frente a 126 ms en los pacientes que no necesitaban marcapasos respecto a los que si lo necesitaron ($p = 0,01$). La existencia de conducción retrograda se observó en el 47 % de pacientes que necesitaron marcapasos frente a un 61% de pacientes que no lo necesitaron ($p = 0,01$). La mediana del intervalo HV fue de 54 ms en los que no necesitaron marcapasos frente a 73 ms en los que si lo necesitaron ($p = 0,001$) y finalmente un $HV > 100$ ms el bajo efecto de fármacos antiarrítmicos que

estresan el infrahis se observó en el 83 % de los pacientes que necesitaron marcapasos frente al 7 % de los que no lo necesitaron ($p < 0,001$).

De manera semejante a los análisis anteriores se estableció el punto de corte para el intervalo HV que fue de 64 ms, igual a la del modelo teórico. La sensibilidad de éste fue 86 % y la especificidad del 66 % con un VPP del 43 % y un VPN del 93 %. Los pacientes con $HV > 64$ ms necesitaron marcapasos en un 88 % frente a un 34 % que no lo requirieron MCP ($p < 0,001$).

El intervalo HV bajo el efecto de fármacos estresantes del infrahis en este modelo correspondió al mismo punto de corte que el modelo teórico de 88 ms. La sensibilidad fue del 88 % y la especificidad del 89 % con un valor VPP del 41 % y VPN del 99 %. El 100% de los pacientes con $HV > 88$ ms bajo efecto de estos fármacos necesitaron estimulación frente al 11% que no lo necesitaron ($p < 0,001$).

Tabla 11. Análisis descriptivo de las variables electrofisiológicas en la predicción real de necesidad de marcapasos.

Variables	Total = 249	Ausencia real de	Necesidad real de	p
		MCP	MCP	
AH (mediana, P25 -P75)	116 (98-144)	116 (96-133)	126 (106-165)	0,018
HV (mediana, P25 -P75)	64 (56-74)	57 (48-74)	73 (66 - 83)	0,001
Cond. retrógrada n (%)	144 (61)	117 (61)	27 (47)	0,01
HV Farm >100 ms n (%)	11/94 (12)	6 (7)	5 (83)	< 0,001
HV Farm > 88 ms n (%)	16/94 (172)	10 (11)	6 (100)	< 0,001
HV > 64 ms n (%)	115 (46)	65 (34)	50 (88)	< 0,001
BAV con Est. n (%)	7 (2,8)	4 (3)	3 (5)	0,203
Bloqueo intrahisiano	10 (4)	7 (4)	3 (5)	0,702

Cond: conducción. Farm: fármaco estresante del infrahis. Est: estimulación.

En el análisis bivariado mediante regresión de Cox (Tabla 12), todas las variables electrofisiológicas fueron significativas en la predicción de BAV, excepto el $HV > 88$ ms tras administrar un fármaco estresante del infrahis, la presencia de BAV tras estimulación auricular y la presencia de bloqueo intrahisiano. La existencia de conducción retrograda mostró un efecto protector.

Tabla 12. Análisis bivariado mediante regresión de Cox de las variables electrofisiológicas que influyen en la evolución real a BAV avanzado

Variables	HR	IC 95%	p
Intervalo AH	1	1-,1,01	0,001
Intervalo HV	1,06	1,05-1,08	< 0,001
Cond. Retrograda	0,46	0,27-0,77	0,004
HV > 100 ms tras fármaco	67,79	7,45-616,76	< 0,001
HV > 88 ms tras fármaco	31547,94	0-489514,3	0,67
HV > 64 ms	9,34	4,41-19,77	< 0,001
BAV tras estimulación auricular	2,35	0,74-7,52	0,15
Bloqueo Intrahisiano	1,51	0,46-4,85	0,48

El análisis multivariado mediante regresión de Cox del modelo electrofisiológico el único factor que incrementó el riesgo de progresión a bloqueo AV fue el intervalo HV > 64 ms con una HR de 9,34 (4,41-19,77) ($p < 0,001$).

5.3.2.3 Análisis mixto (clínico y electrofisiológico)

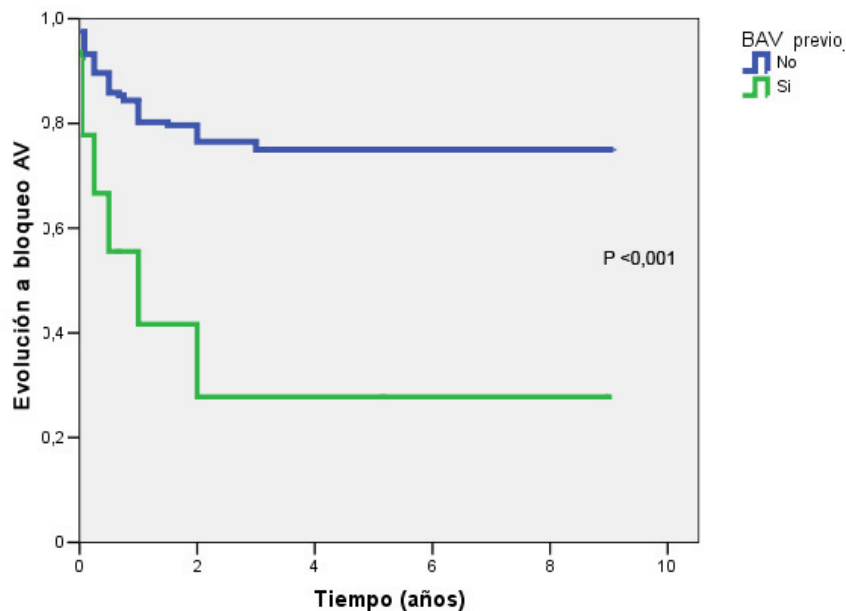
Uniendo las variables significativas del modelo clínico y del modelo electrofisiológico se llevó a cabo una regresión múltiple de Cox. De ellas sólo 3 variables fueron significativas: la anchura de QRS >140 ms, un intervalo HV >64 ms y la presencia de Bloqueo AV previo, como se muestra la Tabla 13.

Tabla 13. Análisis final mediante regresión de Cox de las variables independientes para predecir evolución a bloqueo AV avanzado.

Variables	HR	IC 95%	p
BAV previo	2,56	1,09-5,97	0,03
QRS >140ms	2,05	1,17-3,57	0,012
HV >64 ms	7,03	3,53-14,01	<0,001

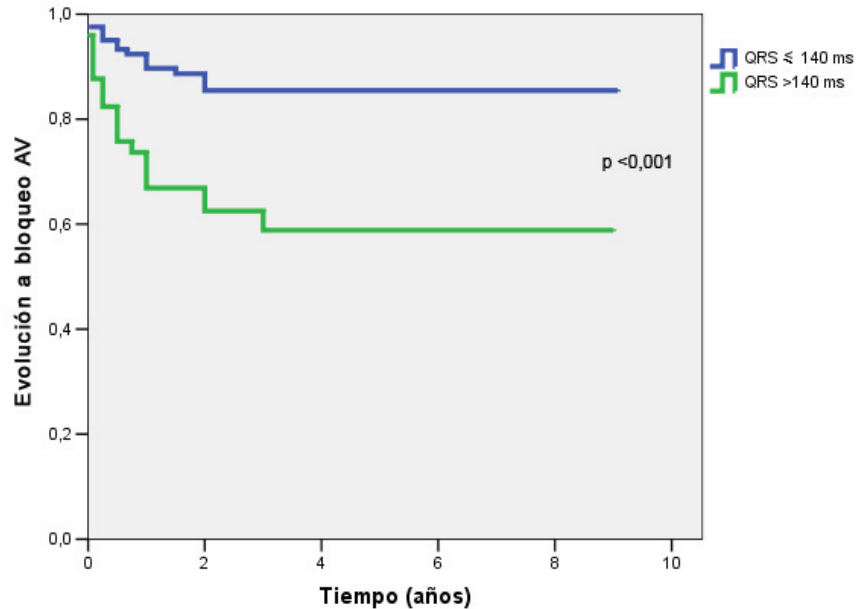
En las curvas de Kaplan Meier (figura 13) se observa que los pacientes con antecedentes de bloqueo AV previo el 41 % presentaron un bloqueo AV a los 12 meses y un 72 % a los 5 años a diferencia de pacientes sin bloqueo AV previo en los que el 16 % evolucionaron a bloqueo AV a los 12 meses y el 25 % a los 5 años.

Figura 13. Diferencia en la evolución a bloqueo AV entre los pacientes con o sin bloqueo AV previo documentado en el modelo real



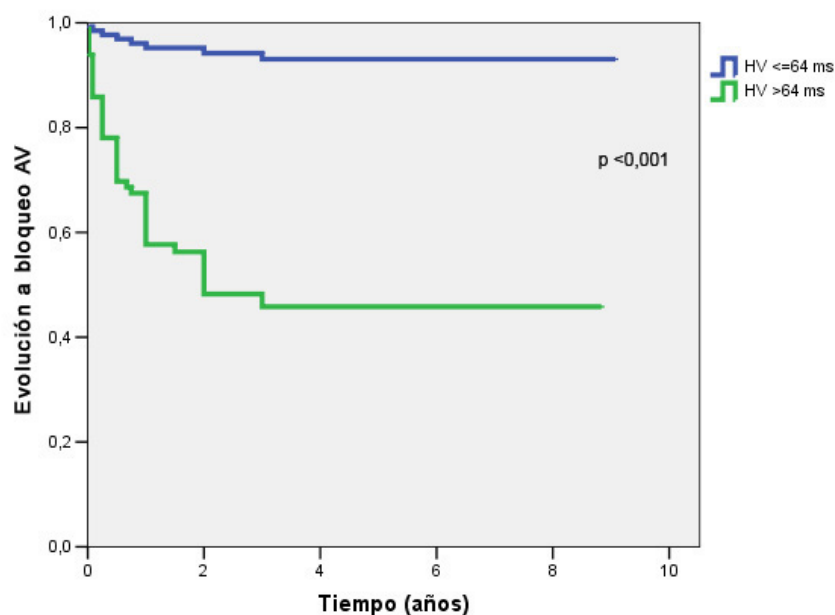
En relación a la anchura del QRS (figura 14) se observó que los pacientes con un QRS \leq a 140 ms, el 8 % de ellos presentaron evolución a bloqueo AV avanzado a los 12 meses y el 14% a los 5 años, a diferencia de los pacientes con un QRS $>$ 140 ms en los que la tasa de evolución a Bloqueo AV avanzado fue del 26 % y del 41 % a los 12 meses y a los 5 años, respectivamente.

Figura 14. Diferencia en la evolución a bloqueo AV entre los pacientes con intervalo QRS $>$ o ≤ 140 ms en la evolución real a bloqueo AV.



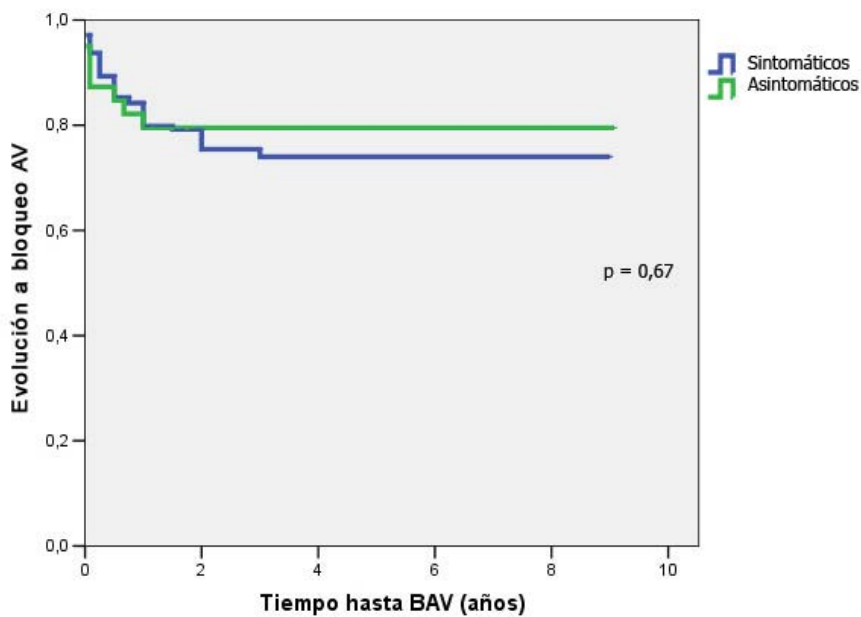
Los pacientes con un intervalo HV ≤ 64 ms a los 12 meses el 5 % presentaron un bloqueo AV y aumento ligeramente a los 5 años hasta un 7 % a diferencia de los pacientes con un HV > 64 ms que presentaron evolución a bloqueo AV avanzado el 32 % y a los 5 años el 54 % de ellos.

Figura 15. Diferencia en la evolución a bloqueo AV entre los pacientes con HV $>$ o ≤ 64 ms en la evolución real a marcapasos.



Los pacientes con clínica sincopal o presincopal ni al año ni a los 5 años mostraron diferencias respecto a la evolución a bloqueo AV avanzado, concretamente a los 5 años el 28 % de los sintomáticos evolucionaron a bloqueo AV y de los asintomáticos el 20 % pero esta diferencia no fue significativa como se observa en la figura 16.

Figura 16. Diferencia en la evolución a bloqueo AV entre los pacientes con o sin sintomatología sincopal/presincopal.

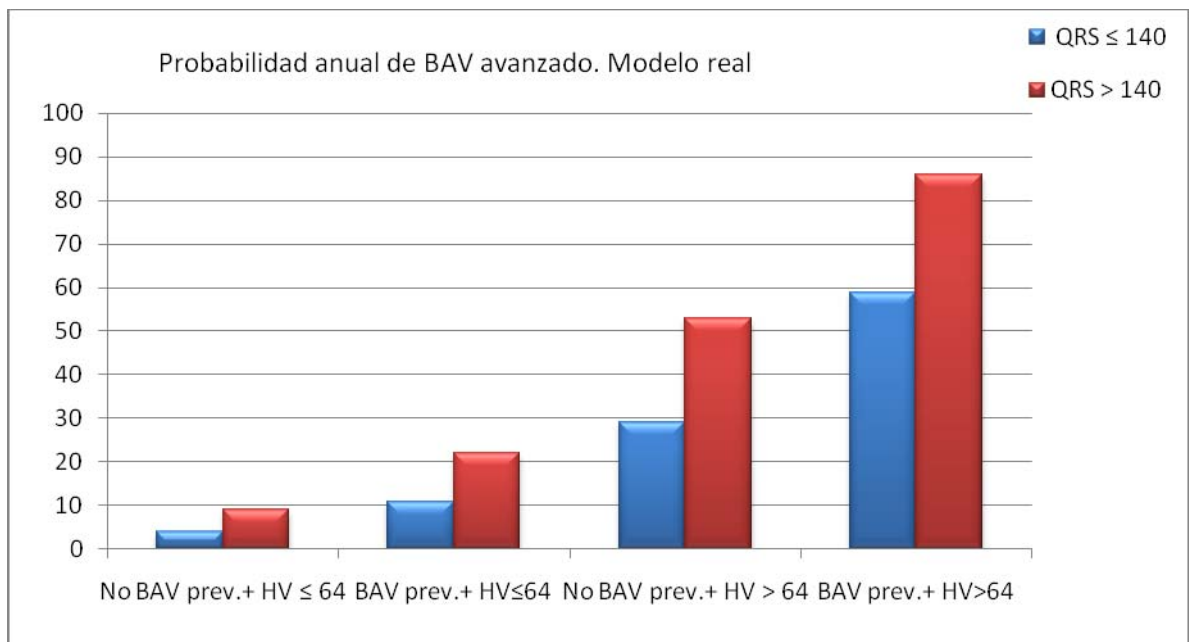


Igual que en el modelo teórico, se construyó con estas variables una tabla de probabilidad anual de acontecimientos como se muestra en la Tabla 14 y en Figura 17 teniendo en cuenta la anchura del QRS.

Tabla 14. Probabilidad anual de BAV avanzado para modelo real

HV	Anchura QRS	BAV previo	Probabilidad anual de BAV (%)
≤64	≤140	No	4
≤64	≤140	Sí	11
≤64	>140	No	9
≤64	>140	Sí	22
>64	≤140	No	29
>64	≤140	Sí	59
>64	>140	No	53
>64	>140	Sí	86

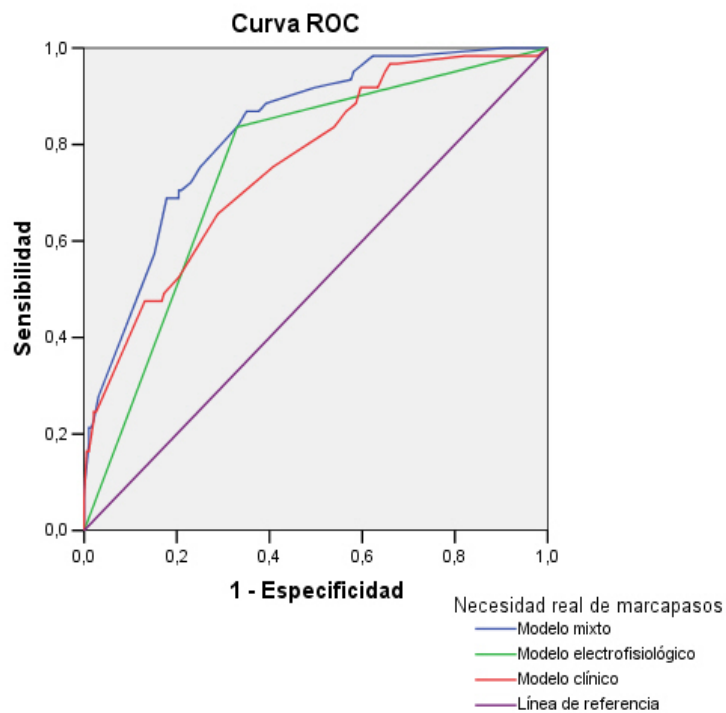
Figura 17. Gráfico que muestra la probabilidad anual de presentar BAV según el modelo real en relación a la anchura de QRS



La probabilidad de bloqueo AV avanzado a igualdad del bloqueo AV previo y del intervalo HV es superior en presencia de un QRS > 140 ms. Así, un intervalo HV > 64 ms con un QRS ≤ 140 ms la probabilidad de bloqueo AV es del 29 % pero este mismo intervalo HV en presencia de un QRS > 140 ms la probabilidad aumenta a un 53 %.

Con estos 3 modelos de predicción se hizo una curva ROC para definir la sensibilidad y especificidad de cada modelo. La figura 18 muestra superpuestos los 3 modelos. Es decir, el clínico, electrofisiológico y mixto; y el que presenta la mejor precisión diagnóstica es el mixto con un área bajo la curva de 0,83 IC 95% [0,77-0,88], frente a 0,73 IC 95% [0,65-0,80] del modelo clínico y 0,753 IC 95% [0,68-0,82] del modelo electrofisiológico.

Figura 18. Curva ROC de predicción a BAV avanzado real según los diferentes análisis en el modelo real.



5.4 Utilidad de la adenosina en la predicción a bloqueo AV avanzado en pacientes con bloqueo bifascicular.

De los 107 pacientes en los que se realizó test de adenosina, en 46 (43 %) se observó una respuesta positiva (asistolia mayor de 6 segundos). En 28 de los 46 pacientes fueron por pausas sinusales y en 18 se observó bloqueo AV paroxístico, que siempre fue suprahisiano. Ni en el análisis teórico ni el análisis real de necesidad de marcapasos se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con test de adenosina positivo o negativo. Concretamente, 18 pacientes con necesidad teórica de marcapasos tuvieron un test de adenosina positivo frente a 22 pacientes en los que el test fue negativo ($p=0,74$). De igual modo en el modelo de la necesidad real de marcapasos 11 pacientes tuvieron un test de adenosina positivo frente a 10 pacientes con un test negativo ($p=0,36$).

5.5 Utilidad del test de basculación en pacientes con síncope no aclarado y EEF negativo.

En 64 pacientes con síncope y EEF no diagnóstico se llevó a cabo un test de basculación, siendo 34 de ellos positivos y 30 negativos. Las respuestas de los 34 positivos fueron: 24 pacientes con respuesta VASIS 3, 6 pacientes con respuesta VASIS 1, 3 pacientes con respuesta VASIS 2B y 1 solo paciente con respuesta VASIS 2A.

El grupo de los pacientes con síncope y EEF negativo se comparó con un grupo control de 20 pacientes asintomáticos con bloqueo bifascicular, de características clínicas superponibles a los pacientes de nuestra serie excepto que no se llevó a cabo el EEF. El análisis descriptivo entre ambos grupos se muestra en la Tabla 15.

Los resultados del test de basculación en el grupo control fueron en 8 el test fue positivo y en 12 negativo. En los pacientes con un test positivo se observaron 6 respuestas VASIS 3 y 2 respuestas VASIS 1. Así pues, la sensibilidad del test de basculación en pacientes con bloqueo bifascicular fue del 51% y la especificidad del 60 %.

Tabla 15. Diferencias entre los pacientes sintomáticos y el grupo control.

Variables, n y (%)	Serie sintomáticos (n= 64)	Grupo control (n=20)	p
Número	64	20	
Edad Media y (DE)	75 ± 9	70 ± 8	0,668
Diabetes mellitus	12 (19)	4 (20)	0,89
Hipertensión arterial	29 (45)	8 (40)	0,913
Dislipemia	11 (17)	3 (15)	0,862
Sexo masculino	38 (59)	14 (70)	0,246
Tabaquismo	17 (27)	4 (20)	0,784
BRIHH	35 (55)	9 (45)	0,827
BRDHH+HBSA	26 (41)	8 (40)	0,913
T Basculación positivo	34 (53)	8 (40)	0,395

5.6 Predicción de mortalidad.

De los 263 pacientes incluidos fallecieron 54 (21 %) pacientes durante el seguimiento, de ellos en 35 (13 %) fueron de causa no cardíaca y 19 (7 %) de causa cardíaca.

Entre los que fallecieron de causa no cardíaca 14 fue a consecuencia de neoplasias, 17 por enfermedades concomitantes asociadas como neumonía intrahospitalaria en 5 pacientes, evolución de una cirrosis hepática en 3 pacientes, fractura de fémur en 3 pacientes, accidente cerebrovascular en 3, uno por cetoacidosis diabética y una por anemia aplásica. Los 4 restantes murieron de muerte natural por senectud.

De los 19 pacientes que fallecieron de causa cardíaca, 7 lo hicieron por muerte súbita de probable origen arrítmico. De los 12 restantes, en 2 pacientes la muerte fue secundaria a infarto agudo de miocardio y en los otros 10 se debió a progresión de la insuficiencia cardíaca.

Se analizó separadamente los 3 modelos de predicción: el de mortalidad global, el de mortalidad cardíaca y el de mortalidad arrítmica.

5.6.1 Mortalidad global

En la Tabla 16 se observan las características clínicas, electrocardiográficas y del estudio EEF entre los pacientes vivos y los que fallecieron durante el seguimiento. Este análisis identificó las siguientes variables relacionadas con la mortalidad global: clase funcional más avanzada (fallecidos: CF \geq II 40 % vivos: 19 %; $p=0,002$), la presencia de cardiopatía estructural (65 % versus 43 %; $p=0,004$) y una FE < 35 % (20 % versus 10 %; $p=0,01$). La insuficiencia renal con una eFGR < 60 ml/min/1,73m² se observó en un 59 % de los pacientes fallecidos en relación a un 37 % de los supervivientes ($p<0,001$). Puesto que la insuficiencia renal, a su vez, se dividió en dos categorías la que presentó una mayor mortalidad fue la eFGR < 45 ml/min/1,73m² (39 % versus 11 %; $p<0,001$), respectivamente. De las características electrocardiográficas únicamente se observó una mayor proporción de fibrilación

auricular permanente en los pacientes fallecidos (11 % versus 3 %; $p=0,02$). La edad de los pacientes fallecidos fue superior aunque esta diferencia fue marginalmente significativa.

Tabla 16. Análisis descriptivo de la mortalidad global

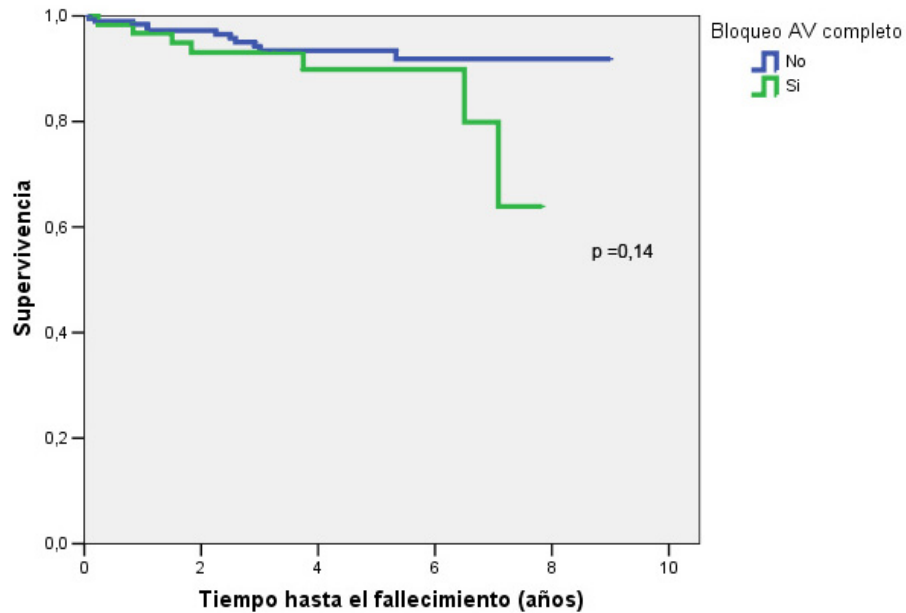
Variables	Global (n=263)	Vivos (n=209)	Mortalidad global (n=54)	p
Sexo:				
Hombre, n (%)	179 (68)	142 (68)	37 (68,5)	
Mujer, n (%)	84 (32)	67 (32)	17 (31)	0,93
Edad (media \pm DE)	263	72 \pm 9,1	75 \pm 8,9	0,08
Síncope, n (%)	217 (83)	172 (82)	45 (83)	0,85
Clase funcional NYHA >II, n (%)	61 (23)	40 (19)	21 (40)	0,002
Cardiopatía estructural, n (%)	124 (47)	89 (43)	35 (65)	0,004
HTA, n (%)	174 (66)	136 (65)	38 (71)	0,46
Diabetes, n (%)	77 (29)	60 (29)	17 (32)	0,69
Dislipemia, n (%)	77 (29)	64 (31)	13 (24)	0,35
Fumador activo, n (%)	29 (14)	24 (12)	5 (9)	0,79
FE < 35 %, n (%)	30 (11)	19 (10)	11 (20)	0,01
Función renal				
eFGR \geq 60 ml/min por 1.73 m2	153 (58)	131 (63)	22 (41)	
eFGR 45-59 ml/min por 1.73 m2	65 (25)	54 (26)	11 (20)	
eFGR < 45 ml/min por 1.73 m2	45 (17)	24 (11)	21 (39)	<0,001
ECG:				
Fibrilación auricular, n (%)	12 (5)	6 (3)	6 (11)	0,02
Intervalo PR > 200 ms, n (%)	128 (49)	101 (48)	27 (50)	0,84
Anchura QRS > 140 ms, n (%)	133 (51)	105 (50,2)	28 (52)	0,86
Bloqueo AV completo, n (%)	61 (23)	44 (21)	17 (32)	0,28
Tipo BBF:				
BRIHH, n (%)	106 (40)	86 (41)	20 (37)	
BRDHH + HBSA, n (%)	131 (50)	101 (48)	30 (56)	
BRDHH + HBSP, n (%)	22 (88)	19 (9)	3 (6)	
TIC (%), n (%)	4 (2)	3 (3)	1(2)	0,53
EEF:				
HV >64ms, n (%)	119 (45,2)	96 (45,9)	23 (43)	0,66
Induc. TV/FV, n (%)	6 (2,3)	4 (1,9)	2 (4)	0,61

Las variables que aumentaron el riesgo de mortalidad global en el análisis bivariado de la regresión de Cox fueron las siguientes: presencia de fibrilación auricular ($p=0,02$), filtrado glomerular <45 ml/min/1,73m² ($p<0,001$), clase funcional \geq II ($p<0,001$), presencia de cardiopatía estructural ($p=0,004$) y fracción de eyección $< 35\%$ ($p=0,002$), y finalmente la edad ($p=0,02$). La tabla 17 se muestra el análisis bivariado mediante regresión de Cox.

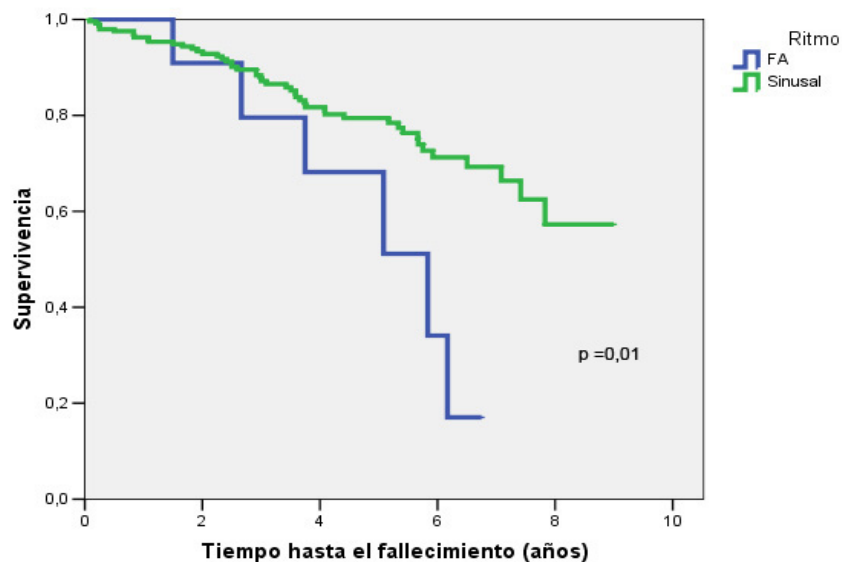
Tabla 17. Análisis bivariado mediante regresión de Cox respecto a mortalidad global.

Variable	HR	IC 95%	p
Edad	1,04	1,0 -1,08	0,02
Fibrilación auricular	2,77	1,18 - 6,51	0,02
Función renal:			
eFGR ≥ 60 ml/min por 1.73 m2	referencia		
eFGR 45-59 ml/min por 1.73 m2	1,14	0,54 -2,36	0,75
eFGR < 45 ml/min por 1.73 m2	3,84	2,08 - 7,08	$<0,001$
CF \geq II NYHA	3,14	1,78 - 5,51	$<0,001$
Cardiopatía estructural	2,3	1,31 - 4,04	0,004
FE $< 35\%$	2,95	1,50 -5,78	0,002

En la figura 19 se observa la curva de supervivencia de Kaplan Meier según la presencia o ausencia de bloqueo AV avanzado durante el seguimiento. A los 12 meses del seguimiento la supervivencia fue igual en los pacientes con o sin bloqueo (96 %) siendo las curvas divergentes a partir de los 6 años aunque esta diferencia entre los dos grupos de pacientes no fue significativa (Log-rank $p=0,14$)

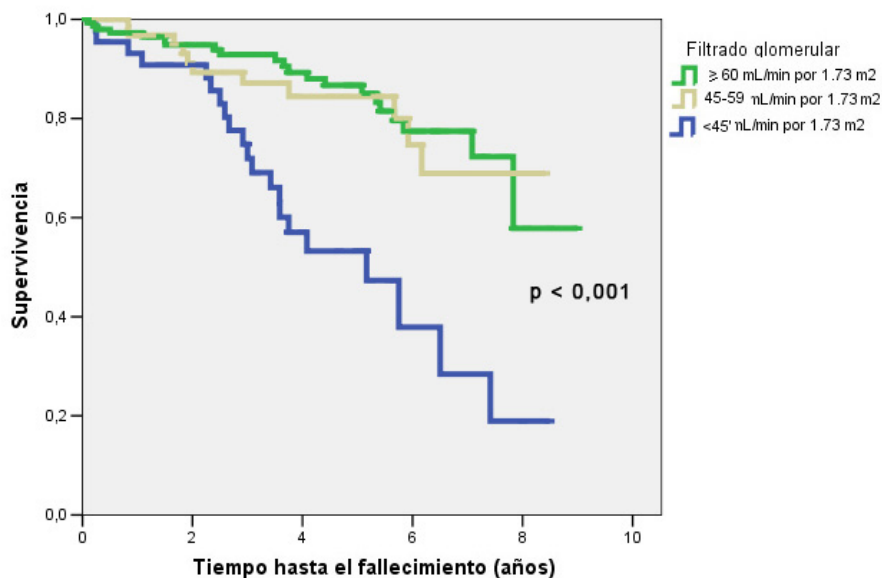
Figura 19. Curva Kaplan Meier por bloqueo AV completo para mortalidad global

La presencia de fibrilación auricular comportó diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes (figura 20). A los 12 meses la supervivencia fue semejante en ambos grupos pero a partir de los 3 años las curvas son distintas de manera que a los 5 años la supervivencia de los pacientes en ritmo sinusal es del 79 % y los que presentaron una fibrilación auricular del 51 %.

Figura 20. Curva Kaplan Meier según el ritmo para mortalidad global

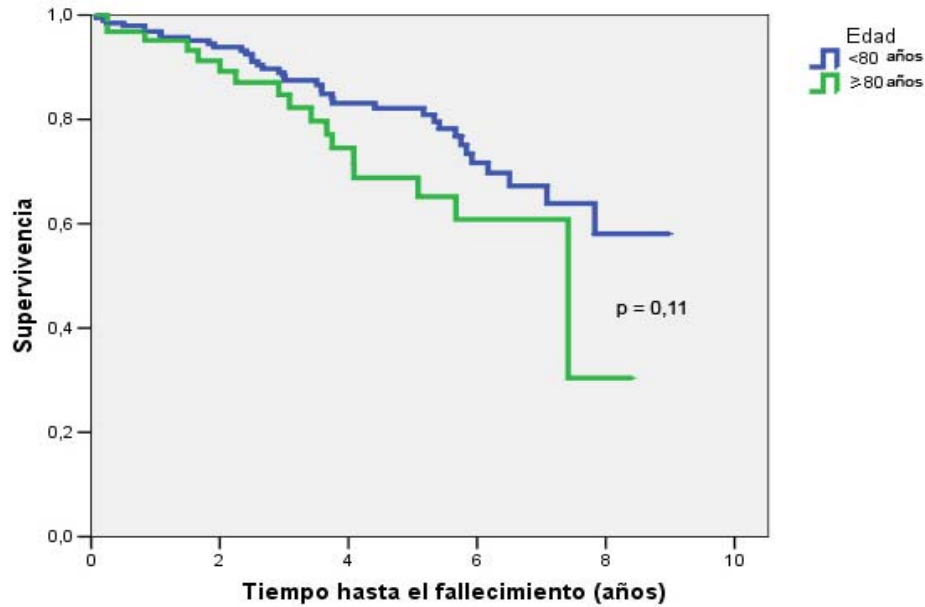
Los pacientes con una eFGR ≤ 45 ml/min por 1.73 m^2 fueron los pacientes en los que peor supervivencia se observó en relación a los pacientes con una eFGR ≥ 60 ml/min por 1.73 m^2 o con una insuficiencia renal de menor gravedad (eFGR 45 -59 ml/min por 1.73 m^2) (figura 21). Hasta los 2 años la supervivencia de los 3 grupos fue semejante pero a los 5 años los pacientes con una insuficiencia renal avanzada (≤ 45 ml/min por 1.73 m^2) fue del 53 % a diferencia de los pacientes sin insuficiencia renal que del 87 % y del 84 % en los pacientes con una insuficiencia renal moderada.

Figura 21. Curva Kaplan Meier según la estimación del filtrado glomerular renal para mortalidad global.



La curva de Kaplan Meier según los dos grupos de edad ≥ 80 años o < 80 años se observa en la figura 22. Se puede observar como hasta los 4 años las dos curvas son paralelas y partir de esta fecha en los mayores de 80 años la supervivencia es peor sin alcanzar significación estadística.

Figura 22. Curva Kaplan Meier por edad categorizada en mayores o igual a 80 años, frente menores de esa edad, para mortalidad global.



La presencia de cardiopatía estructural da lugar a una disminución de la supervivencia a partir de los 2 años en relación a los pacientes sin cardiopatía estructural. A los 5 años la supervivencia de los pacientes con cardiopatía fue del 69 % y los pacientes sin cardiopatía fue del 88 % (figura 23).

La supervivencia de los pacientes con una FE < 35 % (figura 24) fue del 90 % a los 12 meses y los que presentaron una FE ≥ 35 % fue del 97 % y esta diferencia fue superior a los 5 años, del 50 % y 84 %, respectivamente (Log-rank $p=0,001$).

Figura 23. Curva Kaplan Meier según la presencia o ausencia de cardiopatía estructural para mortalidad global

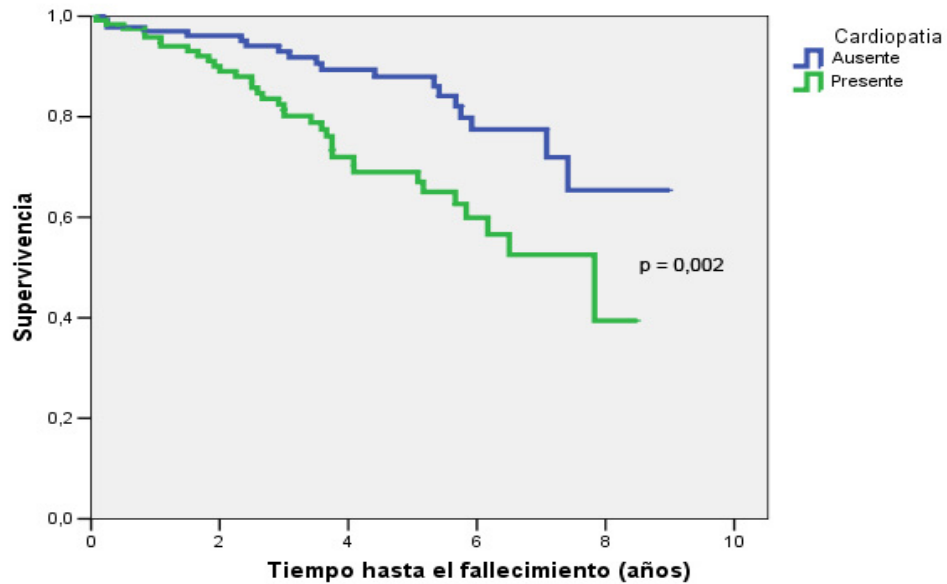
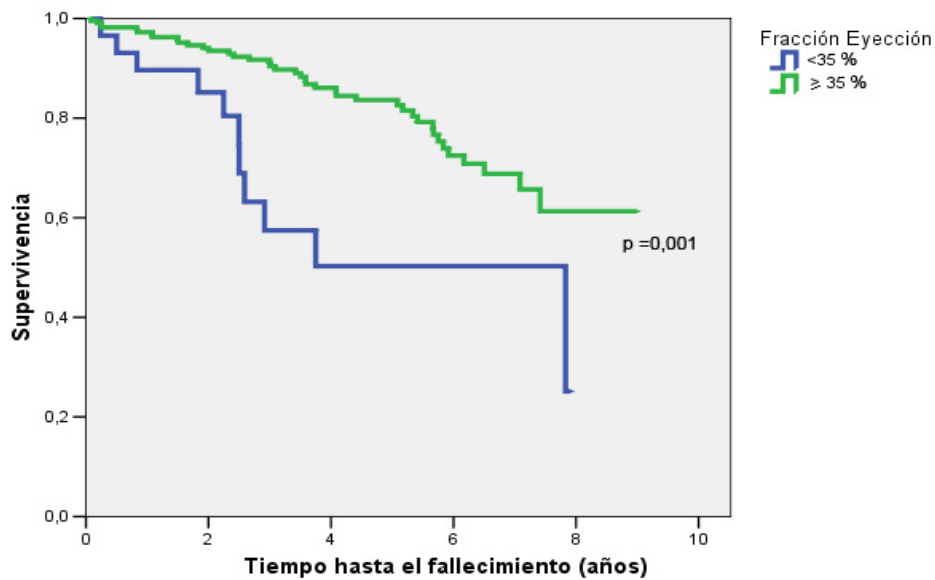
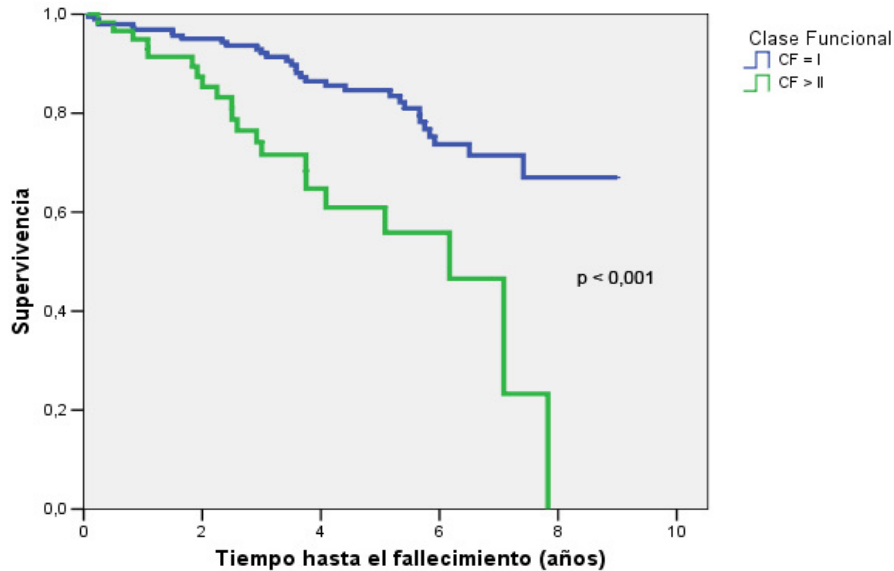


Figura 24. Curva Kaplan Meier según la fracción de eyección para mortalidad global



Las curvas de supervivencia de los pacientes con una CF \geq II a partir de los 2 años fueron divergentes como se observa en la figura 25 y a los 5 años la supervivencia de los pacientes que inicialmente se hallaron en CF \geq II fue del 61 % significativamente inferior de los pacientes en CF I de la NYHA que fue del 85 %.

Figura 25. Curva Kaplan Meier según la clase funcional para mortalidad global

En el análisis multivariado mediante de la regresión de Cox, sólo 3 variables mantuvieron la significación estadística, la edad, la $CF \geq II$ y la insuficiencia renal con una $eFGR < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$. En la tabla 18 se muestran el hazard ratio y sus IC 95%.

Tabla 18. Análisis multivariado mediante regresión de Cox de las variables de riesgo para la mortalidad global.

Variable	HR	IC 95%	p
Edad	1,045	1,01-1,08	0,019
$CF \geq II$ de la NYHA	2,97	1,62-5,44	< 0,001
$eFGR < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$	3,802	1,86-7,78	0,03

5.6.2 Mortalidad Cardíaca

Entendemos por mortalidad cardíaca la secundaria a causas exclusivamente cardíacas incluyendo la mortalidad arrítmica y no arrítmica. En nuestra serie esta mortalidad cardíaca se observó en 19 (7,2 %) pacientes. De ellos 7 fue a causa de una muerte súbita de probable origen arrítmico, en 2 pacientes a consecuencia de un infarto agudo de miocardio y en 10 pacientes por progresión de la insuficiencia cardíaca.

En el análisis descriptivo identificó las variables siguientes relacionadas con la mortalidad cardíaca (Tabla 19): la CF \geq II de la NYHA se observó en un 58 % de los fallecidos en relación a un 21 % de los supervivientes ($p < 0,001$), la presencia de cardiopatía estructural (mortalidad cardíaca 79 % versus vivos 45 %; $p = 0,004$), la FE inferior al 35% (33 % versus 10 %; $p = 0,01$) y la insuficiencia renal con una eFGR < 45 ml/min/1,73m² (42 % versus 15 %; $p = 0,02$). La presencia de hipertensión arterial fue marginalmente significativa (84 % versus 65 %; $p = 0,08$), respectivamente. En nuestro estudio los 62 pacientes que estaban en CF \geq II mostraron una correlación inversamente proporcional entre la anchura del QRS y la eFGR ($r = 0,32$; $p < 0,05$).

Las variables que aumentaron el riesgo de la mortalidad cardíaca en el análisis bivariado de la regresión de Cox fueron una estimación del filtrado glomerular < 45 ml/min/1,73m² ($p = 0,01$), una CF \geq II ($p < 0,001$), la presencia de cardiopatía estructural ($p = 0,01$) y la fracción de eyección $< 35\%$ ($p = 0,007$). La Tabla 20 se muestra el análisis de estas variables.

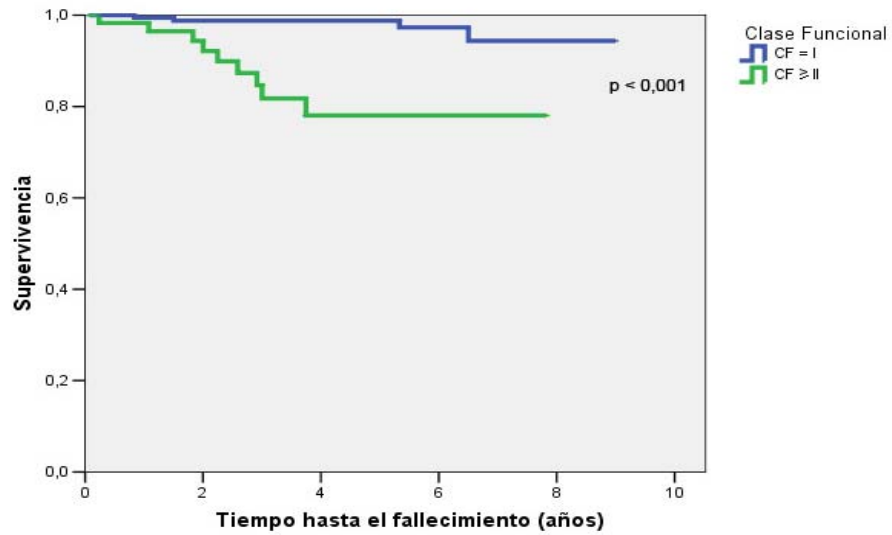
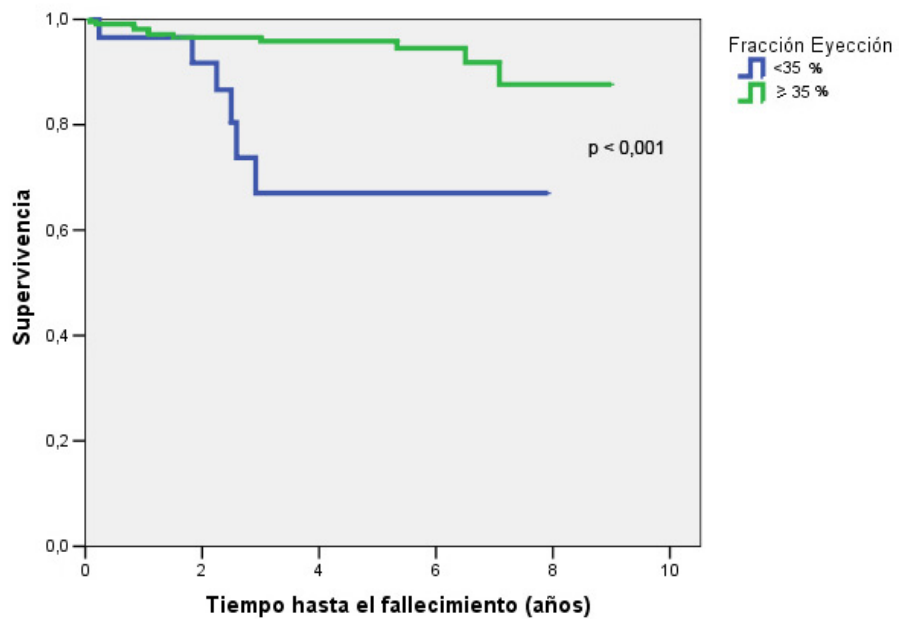
Tabla 19. Análisis descriptivo en relación a la mortalidad cardíaca.

Variables	Total=263	Vivos o fallecidos por otras causas (n=244)	Mortalidad cardíaca (n=19)	p
Sexo:				
Hombre, n (%)	165 (68)	174 (68)	14 (74)	
Mujer, n (%)	84 (32)	79 (32)	5 (26)	0,58
Edad (media \pm DE)	263	73 \pm 9	72 \pm 11	0,61
Síncope, n (%)	217 (83)	200 (82)	17 (90)	0,40
Clase funcional NYHA \geq II, n (%)	61 (23)	50 (21)	11 (58)	0,001
Cardiopatía estructural, n (%)	124 (47)	109 (45)	15 (79)	0,004
HTA, n (%)	174 (66)	158 (65)	16 (84)	0,08
Diabetes, n (%)	77 (29)	70 (29)	7 (37)	0,45
Dislipemia, n (%)	77 (29)	72 (30)	5 (26)	0,78
Fumador activo, n (%)	29 (14)	27 (11)	2 (11)	0,81
FE < 35 %, n (%)	30 (11)	24 (10)	6 (33)	0,01
Función renal				
eFGR \geq 60 ml/min por 1.73 m ²	153 (58)	145 (59)	8 (42)	
eFGR 45-59 ml/min por 1.73 m ²	65 (25)	62 (25)	3 (16)	
eFGR < 45 ml/min por 1.73 m ²	45 (17)	37 (15,2)	8 (42)	0,02
ECG:				
Fibrilación auricular, n (%)	12 (5)	12 (5)	0	0,32
Intervalo PR > 200 ms, n (%)	128 (53)	111 (47)	8 (42)	0,82
Anchura QRS > 140 ms, n (%)	133 (51)	121 (50)	12 (63)	0,34
Bloqueo AV completo, n (%)	61 (23)	54 (22)	7 (37)	0,16
Tipo BBF:				
BRIHH, n (%)	106 (40)	98 (40)	8 (42)	
BRDHH + HBSA, n (%)	131 (50)	121 (50)	10 (53)	
BRDHH + HBSP, n (%)	22 (8)	21 (8,6)	1 (5,4)	
TIC, n (%)	4 (1,5)	4 (2,7)	0	0,89
EEF:				
HV >64ms, n (%)	119 (45)	110 (45)	9 (47)	0,84
Induc. TV/FV, n (%)	6 (2,4)	5 (2,1)	1 (5,3)	0,39

Tabla 20. Análisis bivariado de Cox de las variables implicadas en la mortalidad cardiaca.

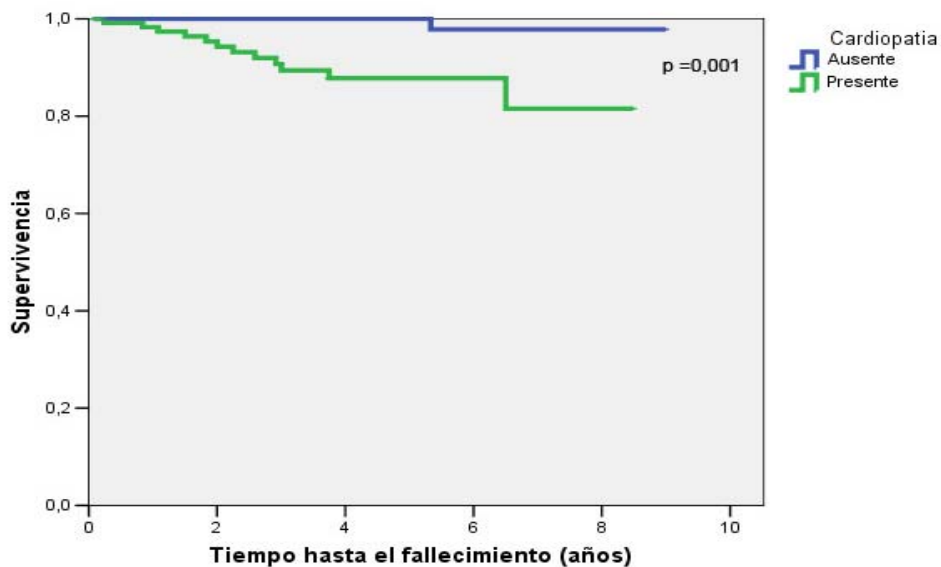
Variable	HR	IC 95%	p
Edad	1,15	0,63-3,21	0,53
Sexo masculino	0,79	0,28-2,23	0,66
Diabetes	0,77	0,29-2,05	0,59
Clínica sincopal	1,76	0,40-1,76	0,45
Fibrilación auricular	0,46	0,00-1012	0,54
Hipertensión arterial	2,77	0,8 – 9,6	0,10
Función renal:			
eFGR \geq 60 ml/min por 1.73 m ²	referencia		
eFGR 45-59 ml/min por 1.73 m ²	1,17	0,54 -2,36	0,35
eFGR < 45 ml/min por 1.73 m ²	2,21	1,46 - 5,08	0,001
CF \geq II NYHA	6,36	2,43-16,67	<0,001
Cardiopatía estructural	4,19	1,38-12,76	0,01
FE < 35 %	5,17	1,9 – 14,1	0,001
Evolución a Bloqueo AV	0,5	0,19-1,29	0,15
Tipo bloqueo bifascicular:			
HBSA+BRDHH	referencia		
HBSP+BRDHH	0,46	0,60-3,66	0,47
BRIHH	0,96	0,36-2,54	0,94
HV > 64 ms	1,87	0,42-2,74	0,87
Inducibilidad TV/FV	3,34	0,44-25,4	0,24

La supervivencia de los pacientes según la clase funcional mediante la curva de Kaplan Meier se observa en la figura 26. En los primeros dos años la supervivencia es semejante en los pacientes con una CF I o con una CF \geq II pero a partir de esta fecha los pacientes con una CF \geq II muestran un aumento de la mortalidad. A los 5 años la supervivencia de en CF I es del 97 % a diferencia de los pacientes en CF \geq II que es del 76 % (Log-rank p <0,001). Asimismo, se observa la supervivencia según la FE en la figura 27. Los primeros años la supervivencia es similar en los pacientes con una FE > 35 % y en los pacientes con una FE \leq 35 % pero a los 5 años la supervivencia de los con FE \leq 35 % es del 67 % a diferencia de los pacientes con FE > 35 % que es del 96 %.

Figura 26. Curva Kaplan Meier según la clase funcional para mortalidad cardiaca**Figura 27.** Curva Kaplan Meier según la fracción de eyección para mortalidad cardiaca

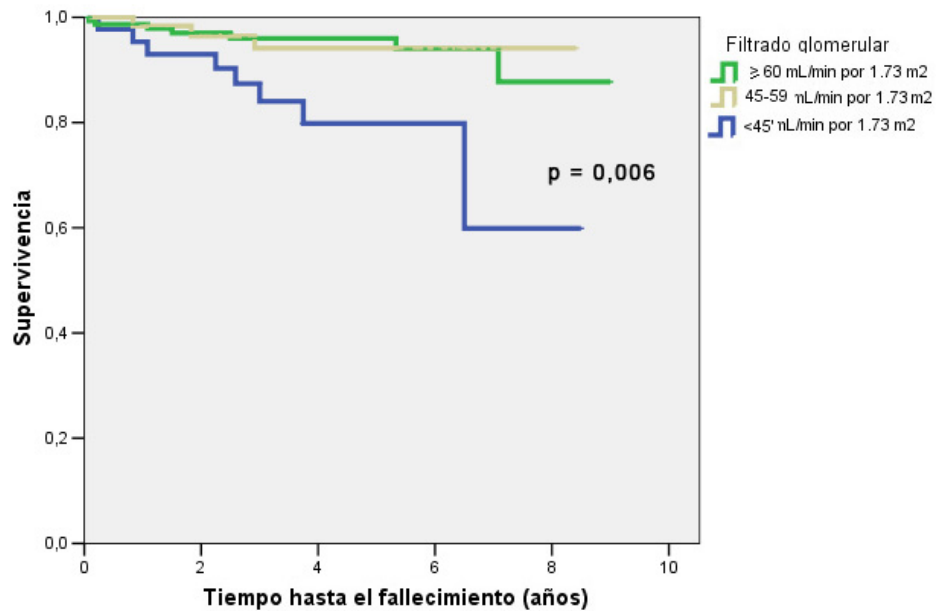
La supervivencia según la presencia o ausencia de cardiopatía se observa en la figura 28. Los pacientes con una cardiopatía estructural a partir de los 12 meses se observa un descenso progresivo de la supervivencia y a los 5 años ésta es del 86 % a diferencia de los pacientes sin cardiopatía que es del 99 % (Log-rank $p=0,001$).

Figura 28. Curva KM por presencia de cardiopatía estructural para mortalidad cardiaca



La supervivencia de los pacientes sin insuficiencia renal o con una insuficiencia renal moderada es muy semejante durante el seguimiento, a los 5 años es del 96 % y del 94 %, respectivamente. Sin embargo, los pacientes con una insuficiencia renal avanzada ($eFG < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$) es muy inferior a los 5 años, siendo ésta del 79 % (figura 29).

Figura 29. Curva Kaplan Meier según la estimación del filtrado glomerular para mortalidad cardiaca.



En el análisis multivariado mediante regresión de Cox, las únicas variables que mantienen significación estadística fueron el eFG < 45 ml/min/1,73m² y la CF ≥ II. La tabla 21 muestra el hazard ratio y los IC 95% para estas 2 variables.

Tabla 21. Análisis multivariado mediante regresión de Cox de las variables que aumentan el riesgo en la mortalidad cardiaca.

Variable	HR	IC 95%	p
CF ≥ II de la NYHA	5,006	1,80-13,90	0,002
FG < 45 ml/min por 1.73 m ²	3,993	1,26-12,66	0,019

5.6.3 Mortalidad arrítmica

Entre los 263 pacientes estudiados fallecieron 7 (2,6 %) pacientes de muerte súbita de probable origen arrítmico. Ni el análisis descriptivo, ni las curvas de Kaplan Meier, ni el análisis multivariado demostraron variables estadísticamente significativas para explicar dicha mortalidad. Dada la poca mortalidad arrítmica se decidió añadir otros 6 pacientes con arritmias ventriculares documentadas durante el seguimiento, todos ellos portadores de un desfibrilador automático implantable. En 5 de ellos la arritmia fue inducible en el EEF y presentaron descargas apropiadas en el seguimiento, mientras que otro con criterios MADIT II, y con clínica sincopal, aunque no inducible durante el EEF, presentó una taquicardia ventricular en el seguimiento con la consiguiente terapia apropiada por el desfibrilador. Así pues, en nuestro estudio 13 (5 %) pacientes presentaron arritmias ventriculares malignas, asumiendo que los pacientes que murieron de muerte súbita fueron todos de causa arrítmica.

El análisis descriptivo de esta variable denominada “presencia de arritmias ventriculares” que se observa en la Tabla 22 mostró una relación con ésta variable la $CF \geq II$ que se presentó en el 77 % de los pacientes con arritmias ventriculares frente a un 20 % de pacientes sin arritmias ($p < 0,001$), la fracción de eyección $< 35\%$ (Arritmias: 54 % sin arritmias: 9 %; $p < 0,001$), la presencia de cardiopatía estructural (85 % versus 45 %; $p = 0,006$) y finalmente que la inducción de arritmias ventriculares durante la estimulación programada en el EEF se observó en el 38 % de los pacientes con arritmias frente a un 4% sin ellas ($p < 0,001$).

Tabla 22. Análisis descriptivo respecto a la variable presencia de arritmias ventriculares malignas.

Variables	Global (n=263)	Sin Arritmia (n=250)	Con Arritmia (n=13)	p
Sexo:				
Hombre, n (%)	179 (68)	169 (68)	10 (77)	
Mujer, n (%)	84 (32)	81 (32)	3 (23)	0,47
Edad (media \pm DE)	263	74 \pm 9	67 \pm 11	0,2
Síncope, n (%)	217 (83)	205 (82)	12 (92)	0,33
Clase funcional NYHA >II, n (%)	61 (23)	51 (20)	10 (77)	< 0,001
Cardiopatía estructural, n (%)	124 (47)	113 (45)	11 (85)	0,006
HTA, n (%)	174 (66)	164 (66)	10 (77)	0,41
Diabetes, n (%)	77 (29)	71 (28)	6 (46)	0,18
Dislipemia, n (%)	77 (29)	71 (28)	6 (46)	0,18
Fumador activo, n (%)	29 (14)	26 (10)	3 (23)	0,45
FE < 35 %, n (%)	30 (11)	23 (9)	7 (54)	< 0,001
Función renal				
eGFR \geq 60 ml/min por 1.73 m ²	153 (58)	145 (58)	8 (62)	
eGFR 45-59 ml/min por 1.73 m ²	65 (25)	62 (25)	3 (23)	
eGFR < 45 ml/min por 1.73 m ²	45 (17)	43 (17)	2 (15)	0,97
ECG:				
Fibrilación auricular, n (%)	12 (5)	12 (5)	0	0,42
Intervalo PR > 200 ms, n (%)	128 (49)	123 (48)	5 (38)	0,48
Anchura QRS > 140 ms, n (%)	133 (51)	124 (50)	9 (69)	0,18
Bloqueo AV completo, n (%)	61 (23)	56 (22)	5 (38)	0,18
Tipo BBF:				
BRIHH, n (%)	106 (40)	100 (40)	6 (46)	
BRDHH + HBSA, n (%)	131 (50)	128 (51)	4 (31)	
BRDHH + HBSP, n (%)	22 (8)	20 (8)	2 (15)	
TIC (%), n (%)	4 (1,5)	3 (12)	1(8)	0,22
EEF:				
HV >64ms, n (%)	119 (45,2)	111 (44)	8 (61)	0,22
Induc. TV/FV, n (%)	6 (2,7)	1(4)	5 (38)	< 0,001

El análisis bivariado mediante regresión de Cox demostró como variables estadísticamente significativas que aumentan el riesgo de arritmias ventriculares malignas, la CF \geq II, la FE $<$ 35%, la existencia de cardiopatía estructural y la inducibilidad de arritmias ventriculares durante el estudio electrofisiológico. La edad es un factor protector. La tabla 23 muestra las HR y los IC 95% para estas variables.

Tabla 23. Análisis bivariado mediante regresión de Cox de las variables predictoras de “presencia de arritmias ventriculares en el seguimiento”

Variable	HR	IC 95%	p
Edad	0,94	0,89-0,99	0,02
Sexo masculino	1,61	0,44-5,87	0,47
Diabetes	2,12	0,71-6,31	0,17
HTA	1,81	0,49-6,57	0,37
Dislipemia	2,15	0,72-6,40	0,17
Tabaquismo	1,28	0,14-11,52	0,83
Clínica sincopal	2,7	0,35-20,8	0,34
Función renal:			
eFGR \geq 60 ml/min por 1.73 m ²	referencia		
eFGR 45-59 ml/min por 1.73 m ²	0,98	0,16-5,87	0,98
eFGR $<$ 45 ml/min por 1.73 m ²	1,16	0,25-5,49	0,85
CF \geq II NYHA	12,74	3,48-46,65	$<$ 0,001
Cardiopatía estructural	6,47	1,43-29,21	0,01
FE $<$ 35 %	11,09	3,69-33,33	$<$ 0,001
Fibrilación auricular	0,46	0,001-4071,04	0,59
Evolución a Bloqueo AV	1,94	0,63-5,93	0,24
Tipo bloqueo bifascicular:			
HBSA+BRDHH	referencia		
HBSP+BRDHH	3,32	0,55-19,93	0,19
BRIHH	2,72	0,68-10,94	0,16
Anchura QRS $>$ 140 ms	2,47	0,76-8,06	0,13
HV $>$ 64 ms	2,05	0,67-6,28	0,21
Inducibilidad TV/FV	55,7	16,98-182,69	$<$ 0,001

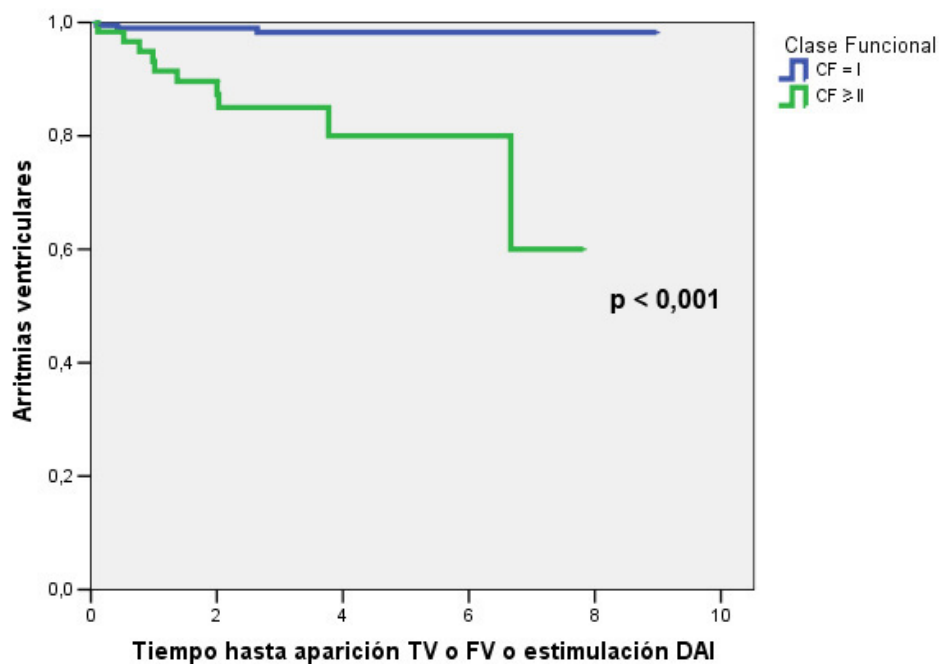
El estudio multivariado mediante regresión de Cox solo mantuvo como significativas las variables la $CF \geq II$ y la inducibilidad de arritmias ventriculares. La Tabla 24 muestra el HR y los IC 95% para estas variables.

Tabla 24. Análisis multivariado mediante regresión de Cox de las variables relacionadas con la aparición de arritmias ventriculares en el seguimiento.

Variable	HR	IC 95%	p
CF $\geq II$ NYHA	7,23	1,71-30,49	0,007
Inducibilidad TV/FV	17,3	4,76-62,83	< 0,001

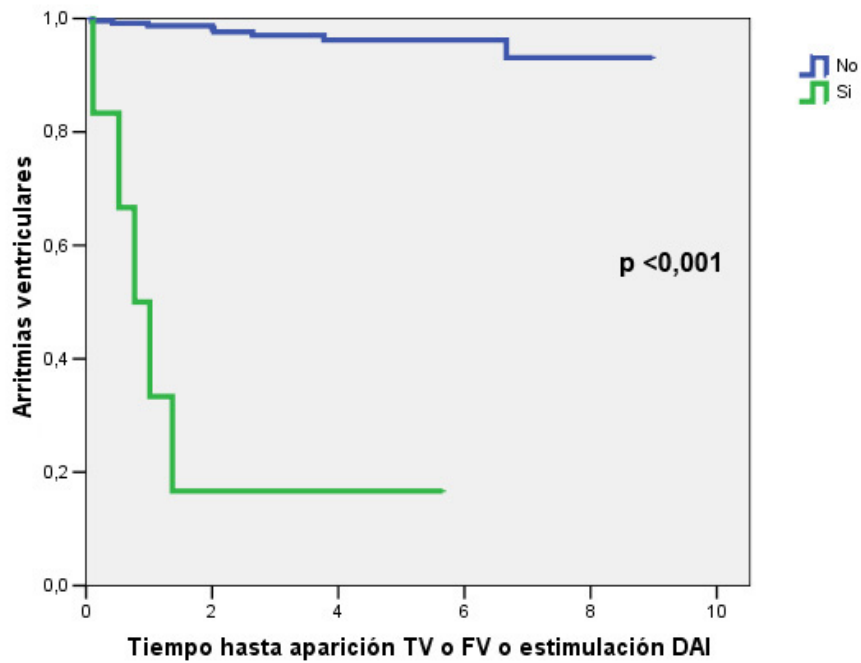
La presencia de arritmias ventriculares de los pacientes con una CF I a los 5 años fue del 2 % a diferencia de los pacientes con una $CF \geq II$ que a los 5 años fue del 20 % (figura 30).

Figura 30. Curva Kaplan Meier según la clase funcional para presencia de arritmias ventriculares.



Los pacientes en los que en el EEF no se logró inducir arritmias ventriculares la ausencia de arritmias ventriculares a los 12 meses fue del 99 % y a los 5 años del 96 % a diferencia de los pacientes en los que en el EEF se indujo arritmias ventriculares que mostraron a los 12 meses presencia de arritmias ventriculares en el 33 % y a los 5 años en el 87 %.

Figura 31. Curva Kaplan Meier según la inducibilidad de arritmias ventriculares para presencia de arritmias ventriculares



6. DISCUSIÓN

Este estudio recoge de forma consecutiva la evolución de 263 pacientes con bloqueo bifascicular seguidos durante un largo periodo de tiempo. El porcentaje de los 3 tipos de bloqueo bifascicular en este estudio es superponible al descrito en la literatura^{17, 23, 25}. El porcentaje de pacientes con o sin cardiopatía estructural, clase funcional y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es ligeramente favorable en nuestro estudio, pero refleja, la realidad del paciente con síncope y bloqueo bifascicular en nuestros días.

Los principales hallazgos de este estudio son, que el intervalo HV sigue siendo el principal predictor de evolución a bloqueo AV completo, si bien la cifra de corte de 64 ms, a nuestro juicio, es la que mejor relación sensibilidad / especificidad tiene. De los parámetros clínicos, en el modelo teórico solo la anchura del QRS > 140ms, la presencia de síntomas y la insuficiencia renal han mostrado interés. Mientras que en el modelo real los parámetros clínicos de interés son una anchura de QRS > 140ms y la existencia de BAV previo documentado.

En relación a la mortalidad global y cardiaca los predictores independientes han sido la clase funcional \geq II de la NYHA y la insuficiencia renal. En cuanto a la variable presencia de arritmias ventriculares en el seguimiento, solo la clase funcional \geq II de la NYHA y la inducibilidad de arritmias ventriculares en el EEF son predictores independientes. Discutiremos a continuación estos hallazgos.

6.1 Predicción a bloqueo AV avanzado.

6.1.1 Variables clínicas

Los parámetros clínicos como son la presencia de síntomas, la anchura del QRS de más de 140 ms y un filtrado glomerular < 60ml/min/1,73m², son predictores independientes en el modelo teórico. Sólo una de estas variables se repite en el modelo real, la anchura del QRS > 140 ms. La presencia de síntomas y la disfunción renal desaparecen en el modelo real. A ello, hemos de añadir o al menos tener en

cuenta, otra variable que aporta el análisis combinado del modelo real que es la presencia de bloqueo AV previo.

La presencia de síncope es un factor independiente de evolución a bloqueo AV que fue descrito inicialmente por McAnulty et al en 1982²³. Este estudio realizado sobre 554 pacientes consecutivos con bloqueo bifascicular, demostraron que la incidencia de bloqueo AV avanzado fue del 2% en los pacientes asintomáticos y aumentó a un 17% en pacientes con síncope ($p < 0,05$). En contraposición a esto, un estudio observacional realizado por Josephson et al³⁷ en 14 pacientes con bloqueo bifascicular con intervalos HV superiores a 100 ms, de los cuales la mitad estaban asintomáticos, demostró que el 64% de los pacientes que evolucionaron a bloqueo AV avanzado fue independiente de los síntomas. A consecuencia de que el tema es controvertido en nuestro estudio se han incluidos a los pacientes con presíncope como sintomáticos por ser pacientes con una enfermedad grave de la conducción intraventricular y por ser la diferencia entre síncope y presíncope sólo temporal en pacientes con bloqueo AV paroxístico o en presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas.

En nuestro estudio la asociación entre la presencia de clínica y la posterior evolución a bloqueo AV avanzado no se consigue demostrar en el modelo real, si bien, se demuestra ésta en el teórico. La presencia de síntomas en el modelos teórico aumenta el riesgo de la evolución a bloqueo AV avanzado en 2,06 (IC 95%:1,03-4,12) en el análisis multivariado de Cox en relación a los pacientes asintomáticos. Asimismo, la evolución a bloqueo AV avanzado en los pacientes con síntomas a los 5 años fue del 50 % a diferencia de los pacientes sin síntomas que fue del 25 % ($p=0,01$; figura 6). En este mismo modelo la presencia de síntomas aumentó la probabilidad de evolucionar a bloqueo AV, a igualdad de las distintas variables predictoras, como se observa en las figuras 10 y 11. Así la presencia de un QRS > 140 ms y un intervalo HV > 64 ms la probabilidad a evolucionar a bloqueo AV en ausencia de síntomas es del 55 % y aumenta en presencia de síncope o presíncope a un 80 %. En el modelo real los pacientes con síntomas presentaron una evolución a bloqueo AV superior a los asintomáticos. Un 28 % de los pacientes con

síntomas evolucionaron a bloqueo AV en relación de un 20 % en los asintomáticos a los 5 años, si bien esta diferencia no fue significativa.

Esta discrepancia entre ambos modelos puede ser debida a que en el modelo real se infravalora la auténtica necesidad de marcapasos, puesto que no tiene en cuenta los episodios paroxísticos de bloqueo AV, en los que el marcapasos puede suprimir los síntomas. De 163 pacientes que recibieron un dispositivo en un 63 % la estimulación fue superior al 10 % durante el seguimiento. Por otro lado, los pacientes asintomáticos que evolucionaron a bloqueo AV mostraban un intervalo PR y un intervalo QRS significativamente más prolongado que los pacientes que no evolucionaron a bloqueo AV avanzado. Concretamente la mediana del intervalo QRS de los pacientes asintomáticos que evolucionaron a bloqueo AV avanzado fue de 152 [148-168] ms frente a 140,5 [131,25-148] ms, respectivamente ($p=0,016$). Igualmente el intervalo PR fue significativamente superior en lo que evolucionaron a bloqueo AV en relación a los que no se observó bloqueo AV (mediana de 290 [220-372,5] ms frente a 215 [186,25-248,75] ms, respectivamente) ($p= 0,006$). Además, de los 46 pacientes asintomáticos respecto a síncope o presíncope, en nuestro estudio 22 presentaron clínica en forma de palpitaciones, en 18 palpitaciones no documentadas y 4 presentaban flúter típico. La infravaloración del modelo real en la evolución del bloqueo AV avanzado por una parte y el hecho de los pacientes sin síntomas a los que se ha practicado un EEF fuesen un grupo que presentaban un trastorno de la conducción intraventricular importante o síntomas no relacionados con la evolución a bloqueo AV puedan haber influido en este resultado.

Este estudio ha demostrado que la anchura del QRS es un predictor independiente de evolución a bloqueo AV en ambos modelos, el HR del modelo teórico es de 2,44 (IC 95% 1,59-4,76) y el HR del modelo real es de 2,05 (IC 95% 1,17-3,57) a igualdad del resto de las variables clínicas. En el modelo teórico, la probabilidad de evolucionar a bloqueo AV en los pacientes sintomáticos con un QRS > 140 ms es de un 22 % y la probabilidad de bloqueo AV con un HV > 64 ms es del 33 % (figura 10) pero la presencia de ambas variables aumenta la probabilidad a un 80 % en presencia de síntomas (figura 11). El 58 % de los pacientes

sintomáticos en el modelo teórico que precisaron de un marcapasos presentaron una anchura del QRS > 140 ms frente a un 33 % de los pacientes sintomáticos con un QRS ≤ 140 ms que también requirieron marcapasos ($p < 0,001$). Entre los pacientes asintomáticos no se observaron diferencias significativas en la anchura de QRS en este modelo. Es decir, un 15% de los pacientes asintomáticos tenían un QRS ≤ 140 ms frente a un 35 % con anchura de QRS > 140 ms ($p = 0,13$).

En la evolución real a bloqueo AV avanzado un 59 % de los pacientes con un QRS > 140 ms presentaron una evolución a bloqueo AV a los 5 años (figura 14) y en el modelo teórico un 40 % de los pacientes (figura 7). Esta diferencia puede ser consecuencia, como se ha comentado anteriormente, de que en el modelo real únicamente se exigió la documentación del bloqueo AV a diferencia del teórico que además de éste se valoró el porcentaje de estimulación del marcapasos.

Esta observación es concordante con el estudio de Rosen et al en 1972⁸¹ que en 57 pacientes con BRIHH observaron que a mayor anchura del QRS mayor era el intervalo HV. En nuestro estudio además de los pacientes con un BRIHH se extiende a los bloqueos bifasciculares en general, puesto que existe una correlación estadísticamente significativa entre la duración del intervalo HV y la duración del intervalo QRS con una r de 0,3 ($p = 0,01$). Si bien y en concordancia con Rosen et al en 1972⁸¹, los pacientes con un BRIHH presentaron una anchura del QRS significativamente superior (152 ± 15 ms) en relación a los otros dos tipos de bloqueo intraventricular (HBSA+BRDHH: 138 ± 11 ms; HBSP +BRDHH: 142 ± 11 ms; $p < 0,001$). Recientemente Pap et al⁸² en 50 pacientes con BAV avanzado, observaron una estrecha correlación entre la anchura del QRS nativo y la del QRS estimulado. La anchura del QRS estimulado se ha asociado a una peor conducción infrahisiana y a una función ventricular izquierda más deprimida⁸³.

De lo comentado, no es de extrañar que en nuestra serie la anchura del QRS se haya mostrado como factor independiente de evolución a bloqueo AV avanzado. En realidad, el hecho de que la anchura del QRS esté relacionada con la evolución a bloqueo AV avanzado en este tipo de pacientes, es intuitivamente un dato esperado, puesto que refleja la despolarización ventricular. Es esperable que a peor conducción en el sistema intraventricular por una enfermedad degenerativa y evolucionada más

ancho será el intervalo QRS, y ello da lugar a que los pacientes con un trastorno de la conducción más avanzado tengan una mayor probabilidad de evolucionar a bloqueo AV avanzado.

La ausencia en demostrar esta diferencia en la anchura del QRS en los estudios de Dhingra et al¹⁷ y de Scheinman et al⁸⁴ probablemente se debió a que en ambos estudios se llevo a cabo un análisis descriptivo de la anchura del QRS en relación a un intervalo HV normal o anormal, sin evaluar si en los pacientes que presentaron un bloqueo AV durante el seguimiento la anchura del QRS era distinta respecto a los que no evolucionaron a bloqueo AV. Además, en el estudio de Dhingra et al¹⁷ se consideró un intervalo HV (normal entre 35 y 55 ms) anormal inferior al de este estudio que fue superior a 64 ms, lo que podría explicar estas diferencias entre los estudios.

La insuficiencia renal definida mediante la estimación del filtrado glomerular a partir de la creatinina sérica y según la fórmula del MDRD (Modification on Diet on Renal Disease study group) es una medida indirecta del filtrado glomerular. No obstante, esta fórmula está aceptada en las guías clínicas para la clasificación de la enfermedad renal crónica^{78, 79}. A pesar de no poder demostrar que la insuficiencia renal crónica es un factor independiente en el análisis del modelo real, se ha demostrado que es un factor relevante en la evolución a bloqueo AV avanzado en el análisis multivariado de la regresión de Cox en el modelo teórico. En la población estudiada la probabilidad de evolucionar a bloqueo AV avanzado en presencia de bloqueo bifascicular, clínica sincopal e insuficiencia renal es inferior al 20 % (figura 10) pero estas misma características y un intervalo HV > 64 ms la probabilidad aumenta a un 71 % (figura 11).

Soman et al⁸⁵, en un estudio sobre 9557 pacientes admitidos en unidades coronarias durante 8 años en la ciudad de Detroit y clasificados en distintos cuartiles, según el filtrado glomerular (se excluyeron a los pacientes en diálisis), demostraron que a peor función renal, mayor era el porcentaje de pacientes con trastornos de la conducción intraventricular especialmente BRIHH y bloqueos AV avanzados. Igualmente Bruch et al⁸⁶ en 269 pacientes con insuficiencia cardiaca

estable de los que 135 tenían insuficiencia renal definida en este estudio como pacientes con filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, observaron que los intervalos PQ y QRS fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia renal respecto a los que tenían función renal normal. Sin embargo, no hemos encontrado datos en la literatura que relacionen la disfunción renal con la progresión a bloqueo AV avanzado, salvo en presencia de diselectrolitemia asociada⁸⁷, que en nuestro estudio fue descartada en los pacientes en los que se objetivó bloqueo AV en la evolución.

6.1.2 Variables electrofisiológicas

De las variables electrofisiológicas el intervalo HV es la variable de mayor riesgo en cualquiera de los dos modelos analizados. Esto está en consonancia con las guías de la práctica clínica de la ESC² que aconsejan como clase IIa la indicación de marcapasos en pacientes con síncope y bloqueo bifascicular a partir de $\text{HV} > 70 \text{ ms}$. Este punto de corte se basa en los estudios clásicos de McAnulty²³, Dhingra¹⁷ y Scheinman²⁵ pero también en alguno reciente como el de Bergfeldt et al²² en que demuestran una sensibilidad para el $\text{HV} > 70 \text{ ms}$ del 47% y un valor predictivo positivo del 88%.

En nuestro estudio, en el modelo teórico el HR del intervalo $\text{HV} > 64 \text{ ms}$ es de 6,6 (IC 95% 4,04-10,8) y en el modelo real el HR 7,04 (IC 95% 3,53-14,01). La sensibilidad del intervalo $\text{HV} > 64 \text{ ms}$ es superior a un 80% y la especificidad es del 66% en el modelo real con un valor predictivo positivo del 43% y un valor predictivo negativo del 93% y en el modelo teórico la sensibilidad fue del 76 % y la especificidad del 77 %. Sin embargo, no todos los pacientes con intervalos HV muy prolongados en ausencia de otros parámetros clínicos o electrofisiológicos progresaran a bloqueo AV. La probabilidad de presentar un bloqueo AV en los pacientes sin síntomas con un intervalo $\text{HV} > 64 \text{ ms}$ es de un 28 %, por lo que sólo el resultado del intervalo HV es insuficiente para decidir que pacientes necesitarán estimulación permanente por evolución a bloqueo AV avanzado.

El resto de parámetros electrofisiológicos como son el bloqueo infrahisiano durante estimulación auricular, la prolongación del HV por encima de 100 ms bajo el efecto de fármacos estresantes del infrahis y la presencia de bloqueo intrahisano, tienen un valor predictivo negativo elevado pero un valor predictivo positivo excesivamente bajo. En otras palabras, en caso de no observarse son predictoras de buen pronóstico pero su presencia no indica necesariamente una mayor evolución hacía bloqueo AV avanzado.

Respecto a alargamiento del intervalo HV con fármacos estresantes del infrahis como la ajmalina o la procainamida, con valores de corte de 100 ms según la literatura, ha demostrado una sensibilidad baja en nuestro estudio. En nuestra serie éste punto de corte tiene una sensibilidad del 40 % y una especificidad del 94 % con un VPP de 55 % y un VPN del 90 %. El análisis de este valor mediante la curva ROC mostró que el punto de corte con mayor precisión diagnóstica del HV estresado bajo fármacos antiarrítmicos fue de 88 ms con una sensibilidad del 73 % y una especificidad del 93 %, lo que corresponde a un valor VPP de 65 % y un VPN del 95%. En nuestra población, un 63 % de pacientes con un $HV > 88$ ms bajo efecto de estos fármacos precisaron de marcapasos frente a un 8 % de pacientes con un $HV \leq 88$ ms que no precisaron un marcapasos ($p < 0,001$). Sin embargo, la principal limitación de este nuevo punto de corte es que no se ha realizado el test farmacológico a todos los pacientes de nuestra población, sino sólo a los que presentaban un riesgo intermedio. Por tanto, lo único que se puede afirmar es que en ese grupo de pacientes el test farmacológico aumenta principalmente sensibilidad y en menor proporción la especificidad del HV.

Estos resultados son concordantes con los estudios descritos en la literatura³⁷.³⁸ Tonkin et al⁴⁷ en 1978 estudiaron a 12 pacientes con bloqueo bifascicular sintomático, en 5 de 12 pacientes observaron la aparición de bloqueo AV avanzado infrahisiano después de administrar procainamida endovenosa a las mismas dosis que en nuestro estudio (10mg/kg). En los 5 pacientes durante el periodo de seguimiento de un año se observó progresión a bloqueo AV de alto grado. En los pacientes asintomáticos la administración de fármacos estresantes del infrahis los

resultados son más controvertidos. Twidale et al⁴⁵ llevaron a cabo un estudio para valorar la utilidad de la procainamida, a las mismas dosis que en el estudio precedente, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos. En los sintomáticos sus resultados son superponibles a los de Tonkin et al⁴⁷, pero en los pacientes asintomáticos de los que sólo incluyeron 5, la prolongación media del HV fue escasamente de 19 ms y en ninguno de ellos se observó progresión a bloqueo AV en un seguimiento medio de 46 meses.

Respecto al bloqueo infrahisiano durante estimulación auricular en nuestra serie ocurrió en 7 pacientes (3%). De ellos, 4 mostraron un porcentaje de estimulación superior al 10% en el seguimiento y 3 mostraron evolución a bloqueo AV avanzado documentado mediante ECG. En el estudio de Dhingra et al³⁹ sobre 531 pacientes con bloqueo bifascicular, el bloqueo infrahisiano sólo ocurrió en 21 (4 %) pacientes. Estos autores demostraron la existencia de 2 tipos de bloqueo AV: el tipo I que denominaron bloqueo AV suprahisiano y que corresponde a una prolongación progresiva del intervalo AH hasta bloquearse, sin modificación del intervalo HV; y el tipo II que, a su vez, se dividió en dos formas. Una que consistió en un alargamiento progresivo del intervalo HV hasta bloquearse y otra en la que se observó un bloqueo brusco del HV. Sólo la del tipo II se asoció a bloqueo AV avanzado en el futuro mientras que la del tipo I no demostró esta asociación. En nuestra serie, los 3 pacientes que presentaron un bloqueo AV avanzado durante el seguimiento tenían el tipo de bloqueo brusco del intervalo HV (tipo II). Por tanto, aunque es un parámetro de escasa utilidad por su baja prevalencia, cuando se observa una respuesta de bloqueo brusco de la conducción a nivel del intervalo HV, predice muy bien que pacientes evolucionaran a bloqueo AV completo. Es decir, es un parámetro con una sensibilidad baja y una especificidad elevada.

La existencia de conducción retrógrada ventrículo-auricular en la evolución a bloqueo AV se observa como un factor protector en el análisis electrofisiológico del modelo teórico pero no se confirma en la regresión multivariada de Cox del modelo mixto. Asimismo, tampoco es relevante en el modelo real en ninguno de los análisis.

Es obvio que la conducción AV en un sentido, no tiene que ser necesariamente igual en sentido contrario y este es el mecanismo que explica, por ejemplo, el síndrome de marcapaso⁸⁸ o el mecanismo de reentrada de las taquicardias.

Respecto al bloqueo intrahisiano sólo se ha documentado en 10 pacientes (4%) en nuestro estudio. Este dato es similar al mostrado en la publicación de Andrea et al⁸⁹ en 146 pacientes en los que se indicó un EEF por la presencia de bloqueo AV de 2°. En 16 (11%) pacientes observaron un bloqueo intrahisiano. Aunque esta proporción es el doble que la observada en nuestra serie, en el estudio de Andrea et al⁸⁹ sólo la mitad de estos pacientes tenían un bloqueo bifascicular mientras que la otra mitad tenían un QRS estrecho. En nuestro estudio la presencia de bloqueo intrahisiano no ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de evolución a bloqueo AV avanzado. Este hecho puede ser debido a que todos los pacientes con bloqueo intrahisiano tenían a su vez bloqueo infrahisiano asociado, lo que puede dar lugar a la ausencia de significación estadística del propio bloqueo intrahisiano.

Por último, la asociación entre la alteración de la conducción del nodo AV y la disfunción sinusal, conocida como enfermedad panconductual, esta ampliamente descrita en la literatura. Esta asociación se basa en que tanto la isquemia como la degeneración fibrosa pueden ser causas de afectación en el nodo sinoauricular y en el nodo AV. En el estudio de Brandt et al⁴⁹ observaron que un 8,5 % de los pacientes con disfunción sinusal evolucionaron a un bloqueo AV y esta proporción se elevó hasta un 35% en presencia de bloqueo bifascicular. En nuestro estudio dicha asociación se observó en 16 pacientes (6 %). Esta diferencia entre ambos estudios se puede atribuir a que la población de nuestro estudio corresponde a pacientes no seleccionados con bloqueo bifascicular y la descrita por Brandt et al⁴⁹ eran pacientes con disfunción sinusal aislada.

6.2 Utilidad del test de adenosina.

Este estudio refleja que el test de adenosina es poco útil en la predicción a bloqueo AV avanzado en pacientes con bloqueo bifascicular. En nuestro estudio de los 107 pacientes a los que se realizó el test, el resultado fue positivo en 46 (43 %), de los cuales sólo en 18 se observó bloqueo AV y en todos ellos el bloqueo AV fue suprahisiano. Esto explica que en el seguimiento clínico no se observara ninguna relación entre la respuesta del test de adenosina y la evolución a bloqueo AV, tanto en el modelo real como en el modelo teórico.

Los estudios iniciales de Brignole et al⁷⁰ en los que indicaba que pausas mayores a 6 segundos podían predecir la evolución a bloqueo AV, en pacientes con síncope de origen desconocido y estudio convencional negativo incluyendo el EEF. El mismo autor, publicó posteriormente que este tipo de respuesta es una forma de síncope neuromediado que denomina adenosín-sensible, y que vendría a ser una respuesta exagerada a la adenosina, similar a lo que ocurre con la hipersensibilidad del seno carotídeo o la respuesta al test de basculación. En un artículo reciente este autor afirma que los pacientes que presentan respuestas neuromediadas son distintos de los pacientes con síncope adenosin-sensibles⁷⁵. En realidad, la adenosina afecta al nodo AV y no al infrahis⁷², por tanto es poco probable, como demostramos en nuestro estudio, que la respuesta exagerada a la adenosina sea predictora de evolución a bloqueo AV avanzado.

En nuestro estudio no hemos estudiado la relación entre el tiempo de recuperación del nodo sinusal corregido con la respuesta a la adenosina como se llevó a cabo el grupo de Fragakis et al⁷⁷. Pero dado que observamos un alto número de pausas sinusales, aunque el test no fuera considerado positivo, esta hipótesis parece plausible. No obstante en nuestro estudio sólo pudimos demostrar una disfunción sinusal en 16 pacientes mediante el test de recuperación del nodo sinusal corregido, por lo que la adenosina podría sobreestimar la presencia de disfunción sinusal.

6.3 Utilidad del test de basculación en pacientes con bloqueo bifascicular.

En nuestra serie la sensibilidad del test de basculación en pacientes con bloqueo bifascicular fue del 51 % y la especificidad del 60 %. Esta baja precisión diagnóstica da lugar a el test sea poco apropiado para tomar decisiones diagnosticas y terapéuticas en este grupo de pacientes.

El hecho de que los pacientes con bloqueo bifascicular presenten cifras tan bajas de sensibilidad y especificidad es difícil de explicar. El fundamento del test de basculación consiste en reducir la precarga mediante la disminución del retorno venoso y poner de manifiesto una hipersensibilidad del reflejo de Bezold-Jarish. En otras palabras, este test tiene como finalidad conseguir estimular los mecanoreceptores ventriculares, que inhiben la actividad simpática y aumentan la actividad parasimpática que da lugar a una vasodilatación y/o cardioinhibición⁹⁰.

Es posible que pacientes con trastornos de la conducción intraventricular, como son los pacientes con BRIHH y los pacientes con bloqueos bifasciculares en general, sean menos propensos a tener esta hipersensibilidad, puesto que estos trastornos se suelen asociar a disfunción ventricular izquierda o a una cardiopatía estructural. En nuestra serie no se observaron diferencias entre los pacientes con disfunción ventricular izquierda o con una cardiopatía estructural asociada y los pacientes con función contráctil normal o ausencia de cardiopatía, lo que hace presuponer que esta hipótesis de la disminución de la respuesta barorefleja, no sea la única que pueda explicar este resultado.

En grupos de pacientes con alta probabilidad de síncope vasovagal, el test de basculación ha mostrado cifras de sensibilidad cercanas al 90% si bien la especificidad es muy variable según las series publicada^{91, 92}. De hecho, el problema fundamental con el que se enfrenta este tipo de exploración es la falta de un patrón de referencia y además la poca reproducibilidad del test.

Los resultados de nuestro estudio son concordantes con los de Englund et al⁶⁴ que encontraron cifras de sensibilidad aún menores del 28%. Otros estudios

realizados en pacientes con bloqueo bifascicular consideran que el test de basculación es un elemento diagnóstico importante en el síncope neuromediado²⁹. Plantean que en ausencia de otros mecanismos de síncope documentados y después de realizar un EEF, un ecocardiograma y un Holter, el test de basculación positivo podría explicar los cuadros clínicos.

Por otra parte, el estudio ISSUE³¹ en el que se implantó Holter insertable en 52 pacientes con síncope de repetición, bloqueo de rama (principalmente bloqueo bifascicular) y con toda una serie de exploraciones negativas para explicar la etiología del síncope, observaron 22 pacientes que presentaron una nueva recidiva sincopal entre los 3 y los 15 meses de seguimiento. De estos 22 pacientes en 17 el nuevo síncope fue por asistolia probablemente secundario a bloqueo AV avanzado. Estos autores concluyen que en los pacientes con estas características es recomendable implantar un Holter insertable.

En nuestro estudio se hicieron 97 test de basculación, 33 de ellos con alta sospecha clínica de síncope neuromediado, en los que además el EEF fue positivo y 64 con un EEF negativo por lo que se indicó el test de basculación para obtener un diagnóstico. Entre los primeros sólo 18 de 33 mostraron un resultado positivo. Entre los segundos 34 de 64 tuvieron un test positivo.

De los 52 pacientes con un test de basculación positivo hubo 10 pacientes con recidiva sincopal, de ellos 8 a pesar de llevar marcapasos lo que hace suponer que la etiología era del síncope era neuromediado. Sin embargo, en 3 de los 8 pacientes con marcapasos se observó un porcentaje de estimulación superior 10 %, lo que hace pensar que en estos pacientes la etiología sincopal pueda ser mixta.

El hecho de que el test de basculación tenga una utilidad dudosa en el diagnóstico de la etiología sincopal en pacientes con bloqueo bifascicular, los resultados del ISSUE que recomiendan implantar un Holter insertable en todos los pacientes con bloqueo bifascicular, EEF negativo y síncope de repetición y los resultados de nuestro estudio orientan a la implatación de un Holter en los pacientes con síntomas y bloqueo bifascicular en lugar de llevar a cabo un test de basculación.

6.4 Predicción de la mortalidad global, cardiaca y arrítmica.

Una de las primeras observaciones de este estudio es la baja mortalidad global que es de un 20 % en relación a los estudios clásicos, especialmente en cuanto a mortalidad cardiaca y más específicamente arrítmica. En las series clásicas de Dhingra et al¹⁷ en 517 pacientes con bloqueo bifascicular observaron una mortalidad global a 7 años del 38%, siendo la muerte súbita responsable en un porcentaje no despreciable de casos. En la serie de Scheinman et al⁸⁴ la mortalidad global fue del 23%. Finalmente, en la de McAnulty et al²³ la mortalidad global fue del 29% y de ella el 42 % fue súbita. Esta diferencia podría ser explicada porque estas series antiguas las componían pacientes con una peor función ventricular y un porcentaje superior de cardiopatía estructural junto con ausencia de fármacos que han demostrado una mejoría en la supervivencia como los β -bloqueantes, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los inhibidores de la aldosterona o las estatinas. Incluso en una serie actual como la de Tabrizi et al⁴ en 100 pacientes con bloqueo bifascicular encuentran una mortalidad global del 33 %, de las cuales casi la mitad son súbitas. Sin embargo, en su serie un 57 % presentaban una cardiopatía estructural con una FE media del 46%, con una proporción de pacientes con FE < 35 % del 23 %, a diferencia de nuestro estudio que fue del 47 %, una FE mediana de 63 % y con una proporción de pacientes con FE < 35 % del 11 %. Además en el estudio Tabrizi et al⁴ únicamente un 27 y un 14% estaban tratados con β -bloqueantes e IECA, respectivamente. No obstante, los resultados del estudio B4 (Bradiarrhythmia detection in bundle branch block), aun no publicados pero presentados recientemente en un congreso⁹³, en más de 400 pacientes con síncope y bloqueo de rama, fundamentalmente izquierda, en los que en un 49% de pacientes había cardiopatía estructural, demostraron una mortalidad global tan solo del 5,7% y aún menor si solo consideramos la mortalidad cardiaca. Este estudio tenía pacientes con las mismas características demográficas que el nuestro, es decir la edad, el porcentaje de cardiopatía estructural y la FE eran similares, si bien el seguimiento medio fue menor.

Las variables predictoras de mortalidad global en el análisis bivariado de la regresión de Cox en nuestro estudio son: la edad (HR 1,05 [1-1,08]), la presencia de fibrilación auricular (HR 2,77 [1,18-6,51]), la insuficiencia renal con eFGR < 45ml/min/1,73m² (HR 3,84 [2,08 -7,08]), la presencia de cardiopatía estructural (HR 2,3 [1,31-4,04]), una fracción de eyección < 35% (HR 2,95 [1,5-5,78]) y la clase funcional \geq II con un HR de 3,14 (1,78-5,51). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier muestran claramente las diferencias entre las variables estudiadas (figuras 20, 21, 23, 24, 25, respectivamente).

Concretamente no llama especialmente la atención que la evolución a bloqueo AV no influya en la mortalidad global como se observa en la figura 19. La supervivencia en ambos grupos es paralela y a los 5 años los pacientes la supervivencia de los pacientes que no presentaron bloqueo fue del 93 % y los que presentaron una bloqueo AV completo fue del 90 %. Esto concuerda con la hipótesis que la implantación de un marcapasos puede evitar la bradicardia pero no disminuye la mortalidad. En el análisis multivariado la edad, la clase funcional y la insuficiencia renal son los únicos predictores independientes.

Los pacientes en fibrilación auricular permanente, en nuestro estudio muy poco numerosos, presentaron una mortalidad global superior que los pacientes en ritmo sinusal. Esta observación no es sorprendente y viene apoyado por múltiples estudios en la literatura. Recientemente en un subestudio del SCAF (Stockholm Cohort Study of Atrial Fibrillation)⁹⁴ en pacientes con fibrilación auricular paroxística mostraron una mayor mortalidad global y cardíaca. Además en este estudio, la mortalidad global no se pudo atribuir exclusivamente a la existencia de un mayor porcentaje de ictus. No obstante, sorprende que en nuestro estudio la fibrilación auricular aumenta el riesgo solamente en la mortalidad global y no la cardíaca (Tabla 18 y Tabla 21, respectivamente). Este hecho puede ser consecuencia del escaso número de pacientes en fibrilación auricular permanente (n=12) en nuestro estudio.

En cuanto a la fracción de eyección deprimida su asociación a muerte súbita cardíaca es un hallazgo constante en la literatura. De hecho, tras la publicación del estudio MADIT II⁵⁸ en pacientes con cardiopatía isquémica y una FE < 30% es una indicación de implantación de un desfibrilador automático, sin necesidad de otros estudios, excepto en los pacientes que puedan ser revascularizables. En estudios de seguimiento de la miocardiopatía dilatada sin insuficiencia cardíaca, esta evidencia no se ha podido demostrar⁹⁵. En nuestro estudio se observa un aumento de mortalidad global y cardíaca en los pacientes con una FE < 35 %. La supervivencia de los pacientes con una FE < 35 % a los 5 años fue del 50 % para la mortalidad global a diferencia de los que presentaron una FE ≥ 35 % que fue del 84 % (p<0,001) (figura 19). En la mortalidad cardíaca la supervivencia a los 5 años fue del 67 % en los pacientes con una FE < 35 % y del 96 % en los pacientes con una FE ≥ 35 % (p=0,001) (figura 27). Sin embargo, el análisis multivariado de Cox la FE < 35 % para la mortalidad global fue marginalmente significativo (HR 2,4 [0,99–5,8]). Este resultado se puede explicar por existir sólo un 11 % de pacientes con FE ≤ 35% en nuestra serie.

La edad en nuestro estudio es un factor de riesgo independiente para la mortalidad global en el análisis multivariado de Cox, si bien el aumento de riesgo es relativamente bajo (HR de 1,04 [1,01-1,09]). En el estudio de Tabrizi et al⁴ sobre 100 pacientes con bloqueo bifascicular, la edad avanzada también fue una variable independiente en el análisis univariado mediante regresión de Cox, pero perdió significación en el multivariado.

En relación a la clase funcional, existen múltiples evidencias en la literatura que los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una mayor mortalidad en presencia de trastornos de la conducción intraventricular. En nuestro estudio la clase funcional ≥ II ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad en todos los modelos con un HR para la mortalidad global de 2,17 (1,05- 4,5), para la cardíaca de 5 (1,8-13,9) y para la presencia de arritmias ventriculares de 7,23 (1,71-30,49). El estudio MADIT II⁵⁸ que incluyó una gran cantidad de pacientes en CF ≥ II

mostró una mortalidad global y cardíaca superior en los pacientes con trastornos de conducción intraventricular, frente a los pacientes sin ellos. Recientemente Singh et al⁹⁶ en pacientes del estudio MADIT II demostraron que los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca eran los que más terapias apropiadas tenían del desfibrilador implantable. Igualmente en el estudio SCDHeFT⁹⁷, que comparaba la evolución de los pacientes con insuficiencia cardíaca a tratamiento con amiodarona, placebo o desfibrilador implantable, incluyendo pacientes con cardiopatía isquémica como pacientes con miocardiopatía dilatada, la mortalidad es mayor en los pacientes con trastornos de la conducción intraventricular. De igual modo Shamim et al⁹⁸ en 241 pacientes con insuficiencia cardíaca muestran, en el análisis multivariado, que los predictores de mortalidad son la fracción de eyección, el consumo de oxígeno y la anchura del QRS. En el estudio de Tabrizi et al⁴, fue el único factor independiente de mortalidad global y muerte súbita cardíaca

Esta observación es importante puesto que una variable no invasiva, fácil de obtener por una simple historia clínica, como es la clase funcional, predice mejor la mortalidad que por ejemplo la inducibilidad de las arritmias ventriculares, que como ha demostrado este estudio su poder predictor es bajo en relación a la mortalidad global y a la cardíaca.

Es interesante observar en nuestra serie que más de la mitad de los pacientes que fallecieron por causa cardíaca lo hicieron por insuficiencia cardíaca. En estos la fracción de eyección no fue significativamente inferior que los pacientes que presentaron una mortalidad cardíaca de otro origen (41% versus 44%, respectivamente). Esto hace pensar que la evolución a insuficiencia cardíaca terminal y fallecimiento pudo ser facilitada por la estimulación ventricular permanente desde el ápex del ventrículo derecho, más que por progresión de la propia enfermedad. De hecho 7 de los 10 pacientes tenían bloqueo AV avanzado en la evolución. Estudios con un mayor número de pacientes como el MOST o el DAVID⁹⁹ ponen de manifiesto el efecto deletéreo de la estimulación ventricular derecha, especialmente si existe una disfunción ventricular izquierda ($FE \leq 40\%$) y un QRS ancho, exactamente las mismas condiciones de los pacientes de nuestra serie. En un subestudio del MOST se observa que si bien la duración del QRS no

está relacionada con la evolución a insuficiencia cardiaca, si lo está con la mortalidad global¹⁰⁰. Sin embargo, en nuestro estudio esta relación no se ha podido demostrar.

Son varios los estudios que demuestran que la insuficiencia renal aumenta la mortalidad global y la cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca. Chonchol et al¹⁰¹ en un subestudio del MADIT II demostraron una relación entre una insuficiencia renal moderada (eFGR < 75 ml/min/1.73 m²) y la mortalidad global. En otro subestudio en la misma subpoblación, Goldenberg et al¹⁰² demuestran que por cada 10 UI de reducción del eFGR se incrementa en un 16% la mortalidad global y en un 17% la muerte súbita. Bruch et al⁸⁶ en 269 pacientes con insuficiencia cardiaca procedentes de una unidad ambulatoria de insuficiencia cardiaca de un sólo centro, demostraron que la presencia de insuficiencia renal es un predictor independiente de mal pronóstico (tasa libre de eventos del 51% en pacientes con insuficiencia renal frente al 87% sin insuficiencia renal; p= 0,001). Además, en este estudio se observó una relación inversamente proporcional entre la anchura del QRS y el filtrado glomerular semejante a la observada en nuestro estudio (r=0,32; p<0,05). Esta observación es importante porque la prolongación del QRS, especialmente en pacientes con BRIHH, es un predictor independiente de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca^{98, 103, 104}. Datos recientes obtenidos del estudio MUSTT, sugieren que dicho incremento en la mortalidad es atribuible a una mayor tasa de mortalidad arrítmica en pacientes con QRS ancho y/o BRIHH⁵⁹.

No obstante, en nuestro estudio no se ha podido demostrar un predictor independiente de muerte arrítmica. En la variable definida como presencia de arritmias ventriculares, la clase funcional \geq II de la NYHA y la inducibilidad de arritmias ventriculares malignas son predictores independientes, mientras que la FE < 35% muestra una tendencia pero sin llegar a la significación estadística.

La inducibilidad de las arritmias ventriculares sostenidas en nuestro estudio se observó en 6 pacientes, lo que corresponde a una sensibilidad del 38 % y una especificidad del 99 %, si se asume que los 7 pacientes de muerte súbita fue de

causa arrítmica. De los 13 pacientes de este grupo, 11 de ellos tenían cardiopatía estructural. En el estudio de Englund et al¹ en 101 pacientes con bloqueo bifascicular y con una proporción de pacientes de cardiopatía estructural semejante a la nuestro estudio, observó que la inducción de arritmias ventriculares sostenidas en el EEF presentó una sensibilidad del 10 % y una especificidad del 81 %. Aunque en nuestro estudio no hemos logrado demostrar que la inducibilidad aumente el riesgo de la mortalidad arrítmica, se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente para la aparición de arritmias ventriculares durante el seguimiento. Este resultado es concordante con el subestudio del MUSTT¹⁰⁵ donde se demostró que la inducibilidad de arritmias ventriculares aumenta significativamente la mortalidad en estos pacientes con una cardiopatía isquémica y disfunción ventricular respecto a los no inducibles pero no necesariamente en los pacientes con bloqueo bifascicular. Sin embargo, esta observación no ha sido refrendada por otros estudios.

En el estudio MADIT II¹⁰⁶, 593 pacientes de los 720 que recibieron un desfibrilador fueron sometidos a un EEF sin que el resultado del estudio influyera en la decisión de implantar o no el desfibrilador. No se observó diferencias significativas en las terapia apropiadas por el desfibrilador entre el grupo inducible o no inducible. No obstante, el grupo inducible presentó un número significativamente mayor de taquicardia ventricular monomórfica sostenida frente al grupo no inducible que presentó un número significativamente mayor de fibrilación ventricular. Llama la atención que los pacientes del grupo no inducible, presentaron una función ventricular significativamente inferior, un QRS significativamente más ancho y un número mayor de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca que el grupo inducible. Estos datos hacen pensar que a mayor gravedad de la enfermedad subyacente es más difícil de inducir una taquicardia ventricular monomórfica por mecanismo reentrante.

En nuestra serie el pronóstico de los pacientes con un EEF negativo fue excelente, pues ningún paciente con EEF negativo presentó arritmias ventriculares en el seguimiento. Sólo un paciente con antecedentes de síncope asociado a una cardiopatía isquémica crónica no revascularizable y fracción de eyección del 28 %

(criterio MADIT II), con un EEF que no logró inducir arritmia ventricular, pero si alteración severa de la conducción infrahisiana, por lo que se decidió implantación de un desfibrilador automático, presentó en el seguimiento una taquicardia ventricular monomórfica sostenida.

6.5 Limitaciones del estudio.

En cuanto a la predicción de la evolución a bloqueo AV avanzado, es posible que el modelo teórico sobrestime dicha necesidad, pero asimismo, consideramos que el modelo real la infraestima, puesto que en la mayoría de los pacientes de nuestra serie la implantación del marcapasos supuso la desaparición de los síntomas. Independientemente de cuál sea el modelo, las variables predictoras son muy parecidas tanto las clínicas como evidentemente las electrofisiológicas, donde destaca de manera preferente el valor del intervalo HV y la anchura del QRS.

Pudo haber un sesgo de selección en los pacientes asintomáticos, puesto que estos en su mayoría fueron derivados a nuestra unidad por presencia de bloqueo trifascicular o por la existencia de QRS muy anchos. Esto puede explicar cómo a diferencia de otras series los síntomas previos no tienen preponderancia en nuestros resultados en el modelo real.

Finalmente, en la valoración de la muerte arrítmica se ha supuesto que los 7 pacientes que fallecieron de esta forma han sido por causa arrítmica, si bien las causas de muerte súbita no son siempre arrítmicas, podría ser debido a otras causas cardiacas o extracardiacas (tromboembolismo pulmonar, accidente isquémico transitorio, etc.)

Por último en nuestro estudio, no se recogen cuantos pacientes estaban bajo tratamiento con IECA, ARA II o Beta-bloqueantes, si bien un porcentaje importante de pacientes con cardiopatía estructural eran controlados por cardiólogos de nuestro centro.

7. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio permiten afirmar las siguientes conclusiones:

a) En relación a la evolución a bloqueo AV de los pacientes con un bloqueo bifascicular:

- 1.- La presencia de síntomas en forma de síncope o presíncope y la anchura del QRS (>140 ms) son las únicas variables clínicas de interés a la hora de indicar un EEF en pacientes con bloqueo bifascicular, pero ninguna de ellas es suficiente para asegurar la necesidad de marcapasos. La presencia de otras variables clínicas, como existencia de un bloqueo AV previo documentado, aunque útil, es poco relevante por su baja incidencia.
- 2.- El intervalo HV que mejor predice la necesidad de marcapasos es superior a 64 ms, punto que muestra una sensibilidad 76 % y una especificidad del 77 %, con un valor predictivo positivo del 70 % y un valor predictivo negativo de 82 %, para el modelo teórico. Igualmente en el modelo real muestra una sensibilidad del 86 % y una especificidad del 66 % (página 75) con un valor predictivo positivo del 43% y un valor predictivo negativo del 93 %. Mantener cifras de 70 ms, puede dejar sin marcapasos a pacientes que lo necesiten, aunque este nuevo corte suponga implantar algún marcapasos extra en pacientes que no evolucionaran a bloqueo AV.
- 3.- La asociación de fármacos que estresan el infrahis durante un EEF, puede ser una información adicional de gran utilidad, ayudando a descartar que pacientes no van a requerir la implantación de un marcapasos definitivo. En nuestro estudio el punto de corte óptimo fue de 88 ms con una sensibilidad del 73 % y una especificidad del 93 % y un VPP del 65 % y un VPN del 95 % que el de 100ms como describe la literatura.

- 4.- Un resultado negativo del EEF en este tipo de pacientes tiene un pronóstico excelente similar al de la población general, incluso en pacientes con disfunción ventricular izquierda y cardiopatía estructural.
- 5.- El test de adenosina no ha demostrado tener ninguna utilidad en la predicción a bloqueo AV avanzado en los pacientes con bloqueo bifascicular.
- 6.- El test de basculación en nuestro estudio ha demostrado una baja sensibilidad y especificidad en el subgrupo de pacientes con síncope y un EEF negativo. Tal vez la implantación de un Holter insertable en pacientes con recurrencia sincopal y EEF negativo, sea una alternativa.

b) En relación a la mortalidad de los pacientes con un bloqueo bifascicular:

- 1.- La clase funcional avanzada y la insuficiencia renal avanzada han demostrado ser predictores independientes que aumentan el riesgo de la mortalidad global y de la cardíaca en el análisis de regresión de Cox, si bien otras variables como la FE deprimida y la presencia de cardiopatía estructural deben tenerse en cuenta.
- 2.- La inducción de arritmias ventriculares es inferior a lo descrito en los estudio clásicos en los pacientes con un bloqueo bifascicular con un sustrato supuestamente favorecedor. Si bien creemos que debe mantenerse los estudios de inducción en pacientes con CF avanzada, insuficiencia renal con eFGR < 45 ml/min/1,73 m², disfunción ventricular y cardiopatía estructural, especialmente la cardiopatía isquémica.
- 3.- La mortalidad global, cardíaca y súbita es inferior a las descritas en la literatura. Desconocemos si el tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los beta-bloqueantes o las estatinas han cambiado la evolución natural de la enfermedad.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, Astrom H, Rosenqvist M. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;26(6):1508-15.
2. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive Summary. *European heart journal* 2004;25(22):2054-72.
3. Benditt DG. The ACCF/AHA scientific statement on syncope: a document in need of thoughtful revision. *Clin Auton Res* 2006;16(6):363-8; discussion 9-70.
4. Tabrizi F, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Englund A. Long-term prognosis in patients with bifascicular block--the predictive value of noninvasive and invasive assessment. *J Intern Med* 2006;260(1):31-8.
5. Mamiya K, Aono J, Manabe M. Complete atrioventricular block during anesthesia. *Can J Anaesth* 1999;46(3):265-7.
6. Zipes D. Heart Conduction System Anatomy. En Braunwald E. 5th Edition. McGraw-Hill Interamericana. 1999.
7. Opthof T. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 2000;45(1):173-6.
8. Mangrum JM, DiMarco JP. The evaluation and management of bradycardia. *N Engl J Med* 2000;342(10):703-9.
9. Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. Boston, Little, Brown. 1973:238-9.
10. Alboni P, Malacarne C, Baggioni G, Masoni A. Left bifascicular block with normally conducting middle fascicle. *J Electrocardiol* 1977;10(4):401-4.
11. Rosenbaum MB EM, Lazzari JO. , ed. Los hemibloqueos. Buenos Aires, Parados; 1968.
12. Ducceschi V, Sarubbi B, D'Andrea A, et al. Electrophysiologic significance of leftward QRS axis deviation in bifascicular and trifascicular blocks. *Clin Cardiol* 1998;21(8):579-83.
13. Scheinman MM, Peters RW, Morady F, Sauve MJ, Malone P, Modin G. Electrophysiologic studies in patients with bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6(5 Pt 2):1157-65.
14. Schneider JF, Thomas HE, Jr., Sorlie P, Kreger BE, McNamara PM, Kannel WB. Comparative features of newly acquired left and right bundle branch block in the general population: the Framingham study. *The American journal of cardiology* 1981;47(4):931-40.
15. Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation* 1998;98(22):2494-500.
16. Imanishi R, Seto S, Ichimaru S, Nakashima E, Yano K, Akahoshi M. Prognostic significance of incident complete left bundle branch block observed over a 40-year period. *The American journal of cardiology* 2006;98(5):644-8.

17. Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B, et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1981;64(6):1265-71.
18. Formiga F, Ruiz D, Lopez-Soto A, Duaso E, Chivite D, Perez-Castejon JM. [Characteristics of falls producing hip fracture in an elderly population. Differences according to age and gender]. *Rev Clin Esp* 2006;206(7):314-8.
19. Runge M. [Multifactorial pathogenesis of gait disorders, falls and hip fractures in the elderly]. *Z Gerontol Geriatr* 1997;30(4):267-75.
20. Eriksson P, Wilhelmsen L, Rosengren A. Bundle-branch block in middle-aged men: risk of complications and death over 28 years. The Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *European heart journal* 2005;26(21):2300-6.
21. Jensen G, Sigurd B, Meibom J, Sandoe E. Adams-Stokes syndrome caused by paroxysmal third-degree atrioventricular block. *British heart journal* 1973;35(5):516-20.
22. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *The American journal of cardiology* 1994;74(11):1129-32.
23. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al. Natural history of "high-risk" bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307(3):137-43.
24. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *European heart journal* 2007;28(18):2256-95.
25. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *The American journal of cardiology* 1982;50(6):1316-22.
26. Narula O, ed. *His Bundle Electrocardiography*. Philadelphia: FA Davis; 1975.
27. Denes P, Dhingra RC, Wu D, et al. H-V interval in patients with bifascicular block (right bundle branch block and left anterior hemiblock). Clinical, electrocardiographic and electrophysiologic correlations. *The American journal of cardiology* 1975;35(1):23-9.
28. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy ES, et al. A prospective study of sudden death in "high-risk" bundle-branch block. *N Engl J Med* 1978;299(5):209-15.
29. Donato P, Brignole M, Alboni P, et al. A standardized conventional evaluation of the mechanism of syncope in patients with bundle branch block. *Europace* 2002;4(4):357-60.
30. Gaggioli G, Bottoni N, Brignole M, et al. [Progression to 2d and 3d grade atrioventricular block in patients after electrostimulation for bundle-branch block and syncope: a long-term study]. *G Ital Cardiol* 1994;24(4):409-16.

31. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;104(17):2045-50.
32. Tabrizi F, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Englund A. Time Relation between a Syncopal Event and Documentation of Atrioventricular Block in Patients with Bifascicular Block: Clinical Implications. *Cardiology* 2006;108(2):138-43.
33. Eberhardt F, Bode F, Bonnemeier H, et al. Long term complications in single and dual chamber pacing are influenced by surgical experience and patient morbidity. *Heart (British Cardiac Society)* 2005;91(4):500-6.
34. Hauser RG, Hayes DL, Kallinen LM, et al. Clinical experience with pacemaker pulse generators and transvenous leads: an 8-year prospective multicenter study. *Heart Rhythm* 2007;4(2):154-60.
35. Tracy CM, Akhtar M, DiMarco JP, et al. American College of Cardiology/American Heart Association 2006 update of the clinical competence statement on invasive electrophysiology studies, catheter ablation, and cardioversion: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training: developed in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114(15):1654-68.
36. Tracy CM, Akhtar M, DiMarco JP, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Competence Statement on invasive electrophysiology studies, catheter ablation, and cardioversion: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *Circulation* 2000;102(18):2309-20.
37. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology. Techniques and interpretation*. 2^o edition. Philadelphia: Lea and Febiger; 1992.
38. Narula OS, Cohen LS, Samet P, Lister JW, Scherlag B, Hildner FJ. Localization of A-V conduction defects in man by recording of the His bundle electrogram. *The American journal of cardiology* 1970;25(2):228-37.
39. Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R, et al. Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1979;60(7):1455-64.
40. Petrac D, Radic B, Birtic K, Gjurovic J. Prospective evaluation of infrahisal second-degree AV block induced by atrial pacing in the presence of chronic bundle branch block and syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19(5):784-92.
41. Kaul U, Kothari SS, Mohan JC, Talwar KK, Bhatia ML. Ajmaline "stress testing" in chronic bifascicular block. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1986;28(3):126-34.
42. Camerini F, Baldi N, Gori P, Martinoli E. [Ajmaline in the prognosis of bifascicular blocks. It is possible to evaluate the risk of developing a complete heart block? (authors transl)]. *G Ital Cardiol* 1973;3(6):880-4.

43. Bergfeldt L, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Disopyramide induced second and third degree atrioventricular block in patients with bifascicular block. An acute stress test to predict atrioventricular block progression. *British heart journal* 1985;53(3):328-34.
44. Timins BI, Gutman JA, Haft JI. Disopyramide-induced heart block. *Chest* 1981;79(4):477-9.
45. 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(10):1388-97.
46. Englund A, Bergfeldt L, Rosenqvist M. Pharmacological stress testing of the His-Purkinje system in patients with bifascicular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(10):1979-87.
47. Tonkin AM, Heddle WF, Tornos P. Intermittent atrioventricular block: procainamide administration as a provocative test. *Aust N Z J Med* 1978;8(6):594-602.
48. Josephson ME, Kastor JA. His-Purkinje conduction during retrograde stress. *J Clin Invest* 1978;61(1):171-7.
49. Brandt J, Anderson H, Fahraeus T, Schuller H. Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: implications for selection of stimulation mode. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;20(3):633-9.
50. Ezri M, Lerman BB, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Electrophysiologic evaluation of syncope in patients with bifascicular block. *American heart journal* 1983;106(4 Pt 1):693-7.
51. Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL, Josephson ME. Identifying patients at risk of sudden death after myocardial infarction: value of the response to programmed stimulation, degree of ventricular ectopic activity and severity of left ventricular dysfunction. *The American journal of cardiology* 1983;52(10):1190-6.
52. Krahn AD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Use of the implantable loop recorder in evaluation of patients with unexplained syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(9 Suppl):S70-3.
53. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104(1):46-51.
54. Da Costa A, Gulian JL, Romeyer-Bouchard C, et al. Clinical predictors of cardiac events in patients with isolated syncope and negative electrophysiologic study. *Int J Cardiol* 2006;109(1):28-33.
55. Mittal S, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Lerman BB. Long-term outcome of patients with unexplained syncope treated with an electrophysiologic-guided approach in the implantable cardioverter-defibrillator era. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;34(4):1082-9.
56. Smith S, Hayes WL. The Prognosis of Complete Left Bundle Branch Block. *American heart journal* 1965;70:157-9.

57. Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, et al. Natural history of isolated bundle branch block. *The American journal of cardiology* 1996;77(14):1185-90.
58. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346(12):877-83.
59. Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2004;110(7):766-9.
60. Grubb BP. Clinical practice. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 2005;352(10):1004-10.
61. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope : pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102(3):294-9.
62. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;2(4):339-42.
63. Fenton AM, Hammill SC, Rea RF, Low PA, Shen WK. Vasovagal syncope. *Annals of internal medicine* 2000;133(9):714-25.
64. Englund A, Fredrikson M, Rosenqvist M. Head-up tilt test. A nonspecific method of evaluating patients with bifascicular block. *Circulation* 1997;95(4):951-4.
65. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *American College of Cardiology. Journal of the American College of Cardiology* 1996;28(1):263-75.
66. Maisel WH. Specialized syncope evaluation. *Circulation* 2004;110(24):3621-3.
67. Mittal S, Lerman BB. Tilt testing: on the road to obsolescence? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(9):925-6.
68. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. *Arch Intern Med* 2006;166(5):515-20.
69. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the "method of symptoms". *The American journal of cardiology* 2002;89(5):599-601.
70. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope: the diagnostic value of ATP testing. *Circulation* 1997;96(11):3921-7.
71. Flammang D, Church T, Waynberger M, Chassing A, Antiel M. Can adenosine 5'-triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syndrome? *Circulation* 1997;96(4):1201-8.
72. Belardinelli L, Lerman BB. Adenosine: cardiac electrophysiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14(11 Pt 1):1672-80.

73. Flammang D, Chassing A, Donal E, Hamani D, Erickson M, McCarville S. Reproducibility of the adenosine-5'-triphosphate test in vasovagal syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(11):1161-6.
74. Donateo P, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41(1):93-8.
75. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *European heart journal* 2006;27(18):2232-9.
76. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Clinical features of adenosine sensitive syncope and tilt induced vasovagal syncope. *Heart (British Cardiac Society)* 2000;83(1):24-8.
77. Fragakis N, Iliadis I, Sidopoulos E, Lambrou A, Tsaritsaniotis E, Katsaris G. The value of adenosine test in the diagnosis of sick sinus syndrome: susceptibility of sinus and atrioventricular node to adenosine in patients with sick sinus syndrome and unexplained syncope. *Europace* 2007;9(8):559-62.
78. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine* 1999;130(6):461-70.
79. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2006;145(4):247-54.
80. Martí-Almor J DJ, Comín J, Recasens L, García B, Serrat R, Cladellas M, Bruguera J. Adenosine is not a useful test to predict evolution to atrioventricular block in symptomatic patients with bifascicular block. XV Madrid Arrhythmia Meeting Madrid 2004.
81. Rosen KM, Ehsani A, Rahimtoola SH. H-V intervals in left bundle-branch block. Clinical and electrocardiographic correlations. *Circulation* 1972;46(4):717-23.
82. Pap R, Furge P, Bencsik G, Makai A, Saghy L, Forster T. Native QRS complex duration predicts paced QRS width in patients with normal left ventricular function and right ventricular pacing for atrioventricular block. *J Electrocardiol* 2007;40(4):360-4.
83. Sumiyoshi M, Nakata Y, Tokano T, et al. Clinical significance of QRS duration during ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15(7):1053-64.
84. Scheinman MM, Peters RW, Modin G, Brennan M, Mies C, O'Young J. Prognostic value of infranodal conduction time in patients with chronic bundle branch block. *Circulation* 1977;56(2):240-4.
85. Soman SS, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Yee J, McCullough PA. The independent association of renal dysfunction and arrhythmias in critically ill patients. *Chest* 2002;122(2):669-77.

86. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, et al. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure--impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. *International journal of cardiology* 2007;118(3):375-80.
87. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *The American journal of emergency medicine* 2000;18(6):721-9.
88. Parker MM, Lemberg L. Pacemaker update 1984. Part II. The pacemaker syndrome. *Heart Lung* 1984;13(4):448-50.
89. Andrea EM, Atie J, Maciel WA, et al. Intra-His bundle block. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2002;79(5):526-37.
90. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *Journal of the American College of Cardiology* 1983;1(1):90-102.
91. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Bonso A, Piccolo E. Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *The American journal of cardiology* 1990;65(20):1322-7.
92. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *The American journal of cardiology* 1995;76(4):267-72.
93. Moya A García-Civera R, Brugada J, Croci F, Menozzi C, Ammirati F, et al. The management of Syncope in patients with Bundle Branch Block: A multicenter prospective study. In: *Europace* (10) suppl 1 Jul 2008: i 44.
94. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *European heart journal* 2007.
95. Grimm W. Clinical trials of prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy: what have we learned and what can we expect from future trials? *Cardiac electrophysiology review* 2003;7(4):463-7.
96. Singh JP, Hall WJ, McNitt S, et al. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46(9):1712-20.
97. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 2005;352(3):225-37.
98. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *International journal of cardiology* 1999;70(2):171-8.
99. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, et al. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm* 2005;2(8):830-4.

100. Sweeney MO, Hellkamp AS, Lee KL, Lamas GA. Association of prolonged QRS duration with death in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2005;111(19):2418-23.
101. Chonchol M, Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Cheung AK. Risk factors for sudden cardiac death in patients with chronic renal insufficiency and left ventricular dysfunction. *American journal of nephrology* 2007;27(1):7-14.
102. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *The American journal of cardiology* 2006;98(4):485-90.
103. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *American heart journal* 2002;143(3):398-405.
104. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006;114(25):2766-72.
105. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *The New England journal of medicine* 2000;342(26):1937-45.
106. Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, et al. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47(1):98-107.