

Estimulación eléctrica programada del corazón en el síndrome de Brugada. Parte II: Variaciones sobre un mismo tema

Programmed electrical pacing of the heart in Brugada Syndrome. Part II: Variations on the same topic

Dra. Margarita Dorantes Sánchez✉ y Dr. Pham Trung Chinh

Servicio de Arritmias y Estimulación Eléctrica. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave: Estimulación eléctrica, Marcapasos, Síndrome de Brugada
Key words: Electrical pacing, Pacemaker, Brugada Syndrome

En esta segunda parte se resumen criterios diversos sobre la estimulación eléctrica programada del corazón (EEPC) para estratificar el riesgo en el síndrome de Brugada (SBr). Se apreciarán resultados discordantes y contradictorios, luego el lector adoptará sus propias opiniones. Pero una advertencia, para quienes gustan de arribar a un consenso: **¡NO EXISTE CONSENSO!**

Paul *et al.*¹ publicaron un metaanálisis con 15 estudios aparecidos en *Medline* (1999-2006), para establecer la utilidad de la EEPC como estratificadora de riesgo en el SBr; los resultados fueron divergentes, limitados e inciertos, pero se obtuvieron algunas conclusiones sobre su real utilidad, principalmente en los casos asin-

tomáticos. El Registro Internacional Brugada puede sobreestimar algunas cifras como la muerte súbita (MS) o la fibrilación ventricular (FV), quizás porque incluye los primeros años donde se identificaban los más manifiestos y de mayor riesgo.

En el estudio de Paul *et al.*¹ no se identificó un papel significativo de la EEPC –inducibilidad de arritmia ventricular maligna (AVM) en el laboratorio–, con respecto a episodios arrítmicos futuros en pacientes asintomáticos con electrocardiograma (ECG) tipo Brugada; por tanto, no existía posibilidad de deslindar sujetos de alto riesgo, excepto en la serie Brugada con resultados divergentes del resto (14 estudios), cuya mayor inducibilidad para predecir AVM futuras se explicó por ser casos más graves y aplicar diferentes protocolos (cuestiones no comprobadas). Hubo un alto porcentaje de asintomáticos con EEPC positiva y FV clínica posterior, y se consideró que así se identificaban pacientes en riesgo. Ello requiere ser reevaluado pues se produjo una reducción en la propia serie (de 28 % a 8 %, y a 5 % de AVM espontánea posterior al estudio, en asin-

✉ M Dorantes Sánchez

ICCCV

17 N° 702, Vedado, CP 10400

Plaza de la Revolución

La Habana, Cuba.

Correo electrónico: dorantes@infomed.sld.cu

tomáticos), en sus publicaciones posteriores^{1,2}. La inducibilidad de FV en el SBr fue más alta en sobrevivientes de paro cardíaco (PC), intermedia en aquellos con síncope y más baja en los asintomáticos. La indicación de la EEPC no es tan estricta como antes, tiene papeles específicos, por ejemplo, en las taquicardias supraventriculares asociadas (por la posibilidad de ablación con radiofrecuencia (ARF) y algunas otras, pero la conducta a seguir ante los portadores asintomáticos continúa siendo muy difícil⁴.

De la divergencia entre la serie Brugada vs. otras 14, se concluye que la EEPC no es útil, o lo es poco para estratificar riesgo en el SBr^{1,3-6}. Además, puede inducirse una arritmia no clínica en el laboratorio, una que no se presentará en el seguimiento, o no inducirse la que sí se verá después^{4,5}.

A la hora de decidir el cardioversor desfibrilador automático implantable (CDAI) hay que pesar muy bien el riesgo-beneficio, pues son frecuentes las complicaciones (choques inapropiados, infección, sobretección de la onda T, proarritmia y fractura de cables). Un estudio europeo informó un 28 % de problemas serios, con 1 % de vidas salvadas por año para los SBr asintomáticos con inducibilidad de AVM en el laboratorio. Existen alternativas como el CDAI subcutáneo extracardiaco con solo terapia de choque o el empleo de quinidina (en el SBr asintomático, ésta viene a ser lo que el betabloqueador para el síndrome de QT largo asintomático)⁷⁻¹⁶. Viskin⁴ y Sacher *et al.*⁹ esperan que no ocurra lo mismo en sujetos asintomáticos con onda J o con signo de QT corto, y plantean que no sucedió con el QT largo por el momento histórico diferente o se habrían implantado muchos dispositivos innecesariamente.

En el Estudio Europeo Multicéntrico de CDAI, no se requirió el dispositivo en la mayoría de los niños con SBr asintomático; todo ello ha provocado acalorados debates. Brugada apunta que “...defining the role of electrophysiological testing in asymptomatic Brugada syndrome is probably the most heated debate in arrhythmology nowadays”¹⁷.

Priori *et al.*⁶ (estudio *PRELUDE*, *PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE*, por sus siglas en inglés), enroló pacientes con patrón electrocardiográfico de Brugada tipo I, espontáneo o inducido por fármacos, sin historia de PC ni AVM sostenida; con un protocolo uniforme, tan agresivo como los empleados antes, con dos longitudes de ciclo y tres extraestímulos en dos sitios del ventrículo derecho, limitados por

los intervalos de acoplamiento y con un seguimiento de 36 meses. Catorce de ellos (4,5 %; 1,5 % anualmente), experimentaron el punto final primario (13 con intervención apropiada del CDAI y 1 con PC reanimado). No hubo muertes. El principal hallazgo fue que la sobrevida libre de arritmia resultó casi idéntica en aquellos con y sin AVM sostenida inducida. La EEPC fue insensible para predecir episodios arrítmicos (sensibilidad 35,7 % y especificidad 58,8 %); la primera declinó a 25 % con un pequeño aumento en la segunda (74 %) cuando sólo se incluyeron aquellos con inducción relacionada a 1 o 2 extraestímulos. La frecuencia de episodios después de 4 años fue levemente mayor, sin significación estadística, entre los no inducibles (4,9 %) y los inducibles (3,9 %). La EEPC negativa no se asoció a un bajo riesgo de episodio arrítmico. El *PRELUDE* demostró que la inmediata reproducibilidad de una EEPC positiva fue sólo del 34 % y ha dado hasta ahora la más rigurosa evidencia de su pobre utilidad para estratificar riesgo en pacientes con SBr. No hay una explicación inequívoca de por qué algunos autores informan valor predictivo de la EEPC, en contradicción al *PRELUDE* y a otros estudios. Pueden existir diferencias no identificadas en las características de los pacientes, los protocolos, los tratamientos y el seguimiento, responsables de las discrepancias.

La FV en portadores asintomáticos fue inducible en el 37 % en el *France Italy Netherlands Germany (FIN-GER)*¹⁸, por sus siglas en inglés) vs. el 57 % en el Registro de Japón. La arritmia espontánea fue baja en ambos estudios si se compara con otras investigaciones, sin influencia de la inducibilidad o no durante la EEPC. Se investigó el pronóstico a largo plazo de los pacientes con SBr, el riesgo arrítmico asociado (sobre todo en sujetos asintomáticos) y los factores de riesgo de MS. Este estudio incluyó los datos de 11 centros terciarios de 4 países europeos, pacientes con ECG tipo 1 (espontáneo o con fármacos), 6 % reanimados de MS, 30 % con episodios sincopales y 64 % asintomáticos. Hubo episodios arrítmicos durante el seguimiento en el 5 % (7,7 % por año en el grupo de MS, 1,9 % en los sincopales y 0,5 % en los asintomáticos). Se concluyó que los síntomas y el ECG tipo 1 fueron predictores independientes de arritmias; en tanto no lo fueron el género, la historia familiar de MS cardíaca, la inducibilidad de AVM en la EEPC y la mutación SCN5A. La cifra de episodios en los asintomáticos fue baja (0,5 % por año, MS 0,4 %); se consideró que la EEPC no estratifica el riesgo arrítmico ni permite tomar

una conducta terapéutica (CDAI). Con anterioridad, el ECG tipo Brugada se veía como indicador de alto riesgo de MS; el segundo consenso planteó la EEPC como piedra angular para la estratificación y la decisión terapéutica: si resultaba positiva en los asintomáticos se recomendaba el CDAI (con lo cual no concuerdan otros autores).

El *PRELUDE*⁶ fue un estudio con criterios predeterminados de inclusión y exclusión, y protocolos uniformes, se redujeron los errores aunque no se eliminaron por entero. Encontró otros índices con valor predictivo independiente significativo en cuanto a las arritmias, con cambios en la sensibilidad y especificidad con respecto a la EEPC: SBr tipo I espontáneo (92,9 % aunque con especificidad baja de 47,5 %); mayor especificidad para la fragmentación del QRS, 93,5 % (fragmentación, espiga, activación eléctrica asincrónica por propagación no uniforme anisotrópica); y combinación de síncope y patrón tipo 1 espontáneo (90,5 % de especificidad y relativa baja sensibilidad de 42,9 %). La ausencia de patrón tipo 1 espontáneo y período refractario ventricular mayor o igual a 200 ms, demostraron mayor probabilidad de sobrevida libre de episodios arrítmicos que una EEPC negativa.

Viskin y Rosso¹⁹ apuntan: *“In recent years, numerous asymptomatic individuals worldwide have undergone electrophysiological studies «only» because they have a pathological ECG indicative of Brugada syndrome”*. Habló del riesgo de MS en el SBr asintomático, ni tan alto como se pensaba ni tan bajo como se desearía... y concluyó que: *“The realization that we have done more harm than good to many asymptomatic individuals has reopened the debate on the optimal management of asymptomatic Brugada syndrome”*^{4,5}. Existen muchas opiniones y debates, en un asunto que dista mucho de estar cerrado. De 3-4 % de los asintomáticos con CDAI por una EEPC positiva, tuvo la arritmia espontánea en 3 años de seguimiento⁵.

Fauchier *et al.*²⁰ (2013), publicaron un metaanálisis sobre el valor pronóstico de la EEPC en el SBr, con datos mundiales de 13 series, cada una con 20 pacientes o más, dados a conocer en los años 2002-2005, 2007, 2009, 2010 y 2012; en total 2743 pacientes (el metaanálisis de su tipo más grande hasta ahora), al 77 % de los cuales se les practicó EEPC. Se consideraron tres subgrupos, de acuerdo a su presentación clínica: PC reanimado, síncope inexplicado e individuos asintomáticos, lo cual permitió más homogeneidad. La inducibilidad de taquicardia ventricular (TV)/FV estuvo

asociada a más alto riesgo de arritmia durante el seguimiento, sin significación estadística, pero se encontró heterogeneidad en los 13 estudios. El riesgo fue mayor cuando hubo inducibilidad en los grupos de sujetos sincopales y asintomáticos, no en los de PC. Las guías actuales indican que la EEPC puede considerarse útil para estratificar riesgo en los asintomáticos con elevación espontánea del ST, lo cual se contradice con dos metaanálisis previos, que no distinguieron su valor según la presentación clínica inicial. La estratificación de riesgo es problemática en sujetos asintomáticos o poco sintomáticos con EEPC positiva y la proposición del dispositivo en ellos continúa en plena discusión, mientras en los del grupo de PC su indicación no se discute. La inducibilidad de AVM sostenida es más alta en pacientes con PC (72 %) y con síncope (59 %), que en los asintomáticos (40 %). En el seguimiento, el episodio arrítmico (TV sostenida, FV, terapia del CDAI o MS) se vio en el 8 % de los pacientes, lo que representa un 3,0 % de sucesos arrítmicos por año (13,5 % en los de PC, 3,2 % en los sincopales y 1,0 % en los asintomáticos). La inducibilidad de una AVM no es absolutamente confiable ni tiene relación clara con el riesgo de arritmias posteriores.

La decisión del CDAI en los asintomáticos enfrenta el riesgo potencial de una AVM futura contra el riesgo de choques inapropiados y su incidencia en la futura calidad de vida del paciente.

La electrofisiología clínica se inició en Cuba en diciembre de 1984, y el Registro Nacional de MS en sujetos sin cardiopatía estructural demostrable por métodos convencionales y el Registro Nacional de SBr, en el año 2000.

En nuestra experiencia diaria se ha observado la baja reproducibilidad de las AVM en el laboratorio en pacientes con registros de estas en la clínica (falsos negativos) y viceversa, se inducían AVM que no habían existido en la vida real y que tampoco se presentarían durante el seguimiento (falsos positivos); por lo que el empleo del CDAI basado en la EEPC podía ser erróneo, tanto para estratificar riesgo de AVM que debutaban como para precisar recidivas y tormentas eléctricas en el seguimiento de quienes habían hecho un episodio previo.

Entonces surgen algunas preguntas: ¿Cuál es la verdadera utilidad de la EEPC para estratificar riesgo en los síndromes arritmogénicos hereditarios y cuánto pesa en la decisión terapéutica de colocar CDAI?, ¿qué valor tiene la inducibilidad de AVM en el laboratorio

para predecir debut o recidivas en el seguimiento?, ¿qué importancia tiene en los asintomáticos?, ¿cuánto en la necesidad de asociar fármacos antiarrítmicos al CDAI?

Tuvimos la experiencia con la FV idiopática, un grupo importante dentro de los sujetos sin cardiopatía estructural reanimados de episodios de MS. Se trata de jóvenes en general, por otra parte con una esperanza normal de vida, en quienes no siempre se logra la inducibilidad de la FV clínica en la EEPC, ni se puede pronosticar riesgo de recidivas futuras. El episodio catastrófico puede ser el debut y pocos pueden ser reanimados; la FV es la arritmia más grave y la que provoca la mayor parte de las MS arrítmicas²¹⁻²⁴.

Cuando se considera la MS eléctrica en general, las diversas canalopatías y la FV idiopática en particular, hubo alta frecuencia de recidivas (incluida la tormenta eléctrica) y baja inducibilidad de la AVM responsable del episodio de MS^{21,25,26}.

Se enfrentan entonces grandes conflictos: la poca recuperación de pacientes con episodios de MS (alrededor del 5 %) y las frecuentes recidivas de AVM en su seguimiento, el problema es que no existen estudios ciegos ni aleatorios sino registros y opiniones de expertos. Los asintomáticos con ECG tipo Brugada crean mayor problema aún, al igual que los portadores de onda J y QT corto sin síntomas²⁷⁻³¹.

En el grupo de FV idiopática, la conducta no tiene dudas, se impone implantar un dispositivo pero es importante saber qué pacientes tienen mayor riesgo de recidivas en su seguimiento y predecirlas en quienes ya tienen colocado un CDAI, para asociar antiarrítmicos en los propensos a recurrencias. Estos fármacos disminuyen la aparición de arritmias pero tienen otros inconvenientes como el aumento del umbral a la desfibrilación y al de estimulación del marcapaso incorporado al CDAI, la disminución del umbral a la FV y la propia morbilidad y mortalidad por la capacidad proarritmogénica primaria y secundaria de los antiarrítmicos en sí^{21,22,32,33}.

Otros conflictos pueden ser no tener demostrado el episodio de AVM, por tratarse de condiciones de extrema urgencia, y que los sujetos asintomáticos tengan signos eléctricos transitorios. En los casos de FV idiopática, en el laboratorio se cuenta con un sustituto no explorable, disparadores artificiales y factor modulador no adaptable.

La inducibilidad de la FV durante la EEPC es mayor en el SBr que en la FV idiopática, Myerburg *et al.*³⁴ se-

ñalan sólo un 12 %. El papel de la EEPC en general ha cambiado con el tiempo y tiene importantes limitaciones (provocar arritmias no clínicas o no reproducir las verdaderamente clínicas)³⁵⁻³⁷. Se dice que 5 años después del PC, la FV tiene posibilidad de recurrencia en el 30 % de los casos (abortada o no por el CDAI), el resto está libre de síntomas durante el seguimiento. El gran reto es identificar los sujetos de alto riesgo de tener un primer episodio (sólo el 5 % es recuperable), adelantarse al debut de la AVM o a sus recurrencias; pues hasta el presente existen muchos predictores eléctricos, pero son esquivos.

En el UCARE (*Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe*, por sus siglas en inglés), la estimulación obtuvo el 50 % de inducibilidad, con bajo valor predictivo negativo y positivo; según Champagne *et al.*²² falló para predecir episodios subsecuentes (sensibilidad y especificidad de 43 y 64 %, respectivamente) y sus valores predictivos no fueron útiles en la clínica. Otros encuentran valor positivo bajo y negativo alto^{7,22}.

En el laboratorio de electrofisiología, donde se realiza un estudio complejo e invasivo*, no existen marcadores definitivos para estratificar riesgo y, en general, no resulta útil, o lo es poco, en los síndromes arritmogénicos hereditarios. En nuestra serie de FV idiopática²¹, la AVM sólo se indujo en el 15 %, cifra contradictoria en la literatura³; la provocación de la arritmia clínica en el laboratorio no permite asegurar recurrencias futuras, luego pierde valor para establecer pronóstico de recidivas, uno de los grandes objetivos de practicarla. Las recurrencias fueron muy frecuentes, pacientes que habrían fallecido de no haber tenido el dispositivo. Llamen la atención los falsos negativos (no inducibilidad), con presencia de AVM posterior a la EEPC. Uno de nuestros pacientes presentó *flutter* ventricular y FV al paso de los catéteres (se requirió choque eléctrico externo); sin embargo, con la estimulación inmediata no pudo inducirse la arritmia y no ha requerido intervención posterior del CDAI. Ello da idea de lo muy aleatorio que resulta la reproducibilidad en el laboratorio y de la enorme variabilidad potencial de los resultados.

Los casos con FV idiopática se reconocen con mayor frecuencia después de la reanimación del PC y ésta es muy baja; sería necesario encontrar marcadores específicos que ayudaran a identificar los sujetos predisuestos, para adelantarse al episodio desastroso en aquellos sospechosos por historia familiar o algún signo eléctrico premonitorio (alteraciones de la onda

T, repolarización precoz y otros). Eso es lo difícil y en general, lo imposible.

En el SBr habrá que distinguir entre el verdadero SBr y los pacientes con ECG tipo Brugada (sin AVM, síncope, ni episodios de MS). No hay duda en la subpoblación recuperada de MS en cuanto a la decisión terapéutica (CDAI); pueden existir algunas en los pacientes sincopales (en ocasiones no está claro su origen, puede haber coexistencia de SBr y epilepsia, casos interpretados como episodios vasovagales o epilepsia cuando se trata de verdaderos SBr y viceversa)³⁸. En los asintomáticos, que constituyen la mayoría al hacer el diagnóstico, hay urgencia en estratificar riesgo y surgen los grandes conflictos. Las interrogantes no tienen una respuesta única y la literatura ha sido muy contradictoria a través de los años, es un problema no resuelto y muchas preguntas siguen sin respuestas contundentes en la actualidad³⁹⁻⁴⁷.

En algunos estudios japoneses la incidencia anual de MS en los asintomáticos con ECG tipo 1, es de 0,4-0,5 %; en los datos italianos la cifra de episodios arrítmicos es muy baja (0,48 %); y en el *FINGER* es de 0,5 % al año. En un subgrupo con seguimiento de 66 meses (el más largo hasta ahora), el 4,5 % tuvo episodios arrítmicos con incidencia de 0,8 % al año; y en el *PRELUDE*, el 4,5 % tuvo arritmia (1,5 % de incidencia) en un seguimiento de 36 meses^{6,18,48-50}.

La EEPC aislada no puede decidir si se implanta un dispositivo. Es cierto que la mayor inducibilidad se encuentra en los reanimados de PC, en los sintomáticos que en los asintomáticos, y en éstos con respecto a los normales (que correspondería a falsos positivos). Se ha empleado para determinar si puede inducirse una TV sostenida, esta "*may be considered for risk stratification in asymptomatic Brugada syndromes patients with spontaneous...*"; persiste el debate y la falta de evidencia uniforme y significativa pero continúa empleándose para estratificar riesgo de pacientes sintomáticos y asintomáticos, con y sin elevación espontánea del segmento ST⁵¹.

Gasparini *et al.*⁵² sugirieron que los asintomáticos tienen el sustrato arrítmico pero no el disparador de la FV, que la EEPC sirve para desenmascarar ese sustrato más que para predecir la arritmia y que su inducibilidad no guarda relación con episodios futuros.

Gehi *et al.*⁵³ publicaron un metaanálisis con 30 estudios clínicos prospectivos, (1.545 pacientes) y concluyeron que la EEPC no predice el riesgo de AVM, ésta se presentó del 0,8-4 % en el seguimiento. Los meta-

análisis de Gehi *et al.*⁵³, Paul *et al.*¹, y el *PRELUDE*⁶, concuerdan en que no predice episodios arrítmicos en el SBr; además, Eckardt *et al.*⁵⁴ encontraron menos incidentes en el seguimiento, a diferencia de la serie Brugada.

El registro de AVM en el seguimiento de los asintomáticos puede ser deficiente, al no existir el CDAI como testigo excepcional. El empleo de fármacos antiarrítmicos asociados al dispositivo o en los pacientes asintomáticos, puede alterar la historia natural de las arritmias y distorsionar su verdadera tasa en el seguimiento. Todo lo cual hace difícil la interpretación de los resultados del estudio electrofisiológico.

Existen casos con más de un estudio de este tipo y variabilidad entre ellos, en cuanto a inducibilidad en uno y su ausencia en otro, lo cual demuestra lo aleatorio de los resultados porque para que se origine una arritmia deben estar de acuerdo los tres elementos: el sustrato (en esta enfermedad es molecular, constante, no explorable y con distintas propiedades electrofisiológicas), el disparador y el modulador.

A pesar de la dudosa utilidad de la EEPC, aun con sus incertidumbres y limitaciones, no se descarta por completo y quedan cosas por hacer en cuanto al seguimiento, los protocolos, los registros, los sitios de estimulación, y los estudios genéticos y genómicos⁵⁵⁻⁶¹.

El paciente con SBr tipo 1 en precordiales derechas, episodios de FV o de TV polimórfica, episodios sincopales o reanimados de MS, debe recibir un CDAI. Pero la estratificación de riesgo en quienes no tienen bien documentada la AVM o en los asintomáticos, es muy compleja y sería importante, por ejemplo, para emplear o no un fármaco antiarrítmico además del CDAI.

Brugada y Antzelevitch plantearon la utilidad de la EEPC para estratificar riesgo y decidir la colocación de un CDAI, aunque el número de episodios de AVM en el seguimiento de estos pacientes fue mucho menor en trabajos de otros autores^{1,2,17,36,62,63}.

En ocasiones los registros informan con mayor frecuencia los casos sintomáticos, los más graves y complejos, y los asintomáticos pueden escapar al diagnóstico médico. En una enfermedad de reciente conocimiento suele sobrestimarse su morbilidad y mortalidad, con el tiempo los asintomáticos se identifican mejor y se logra una percepción más realista del problema^{4,19,64}. En los sucesivos informes de SBr en sujetos asintomáticos con FV durante su seguimiento, ha disminuido el número en la propia serie Brugada (a pesar de que se incluyeron los primeros pacientes en

las publicaciones posteriores)^{1,2,60-63}.

Brugada, Antzelevitch y otros, están a favor de que la inducibilidad de una AVM en la EEPCC predice episodios futuros, estratifica riesgo y debe tomarse en cuenta a la hora de decidir la colocación de un CDAI en los asintomáticos^{17,60-62,65,66}; otros autores están en contra^{1,3,6,18,22,34,48,50,52-54,64} y plantean que la inducibilidad no siempre predice las AVM como debut o recidivas futuras, ni permite decidir el empleo de un CDAI en los asintomáticos (bajo valor predictivo positivo y negativo).

Problemas similares fueron discutidos antes en cuanto al valor de la EEPCC en otras situaciones clínicas: isquemia, miocardiopatía, vías accesorias, para precisar su verdadero papel, para estratificar pronóstico de episodios malignos.

Antzelevitch *et al.*⁴¹ consideraron que el SBr es responsable del 4 % de todas las MS y más del 20 % en los individuos sin cardiopatía estructural. Takagi⁵⁰ revisó datos publicados sobre el empleo de la EEPCC para identificar pacientes de alto riesgo en el SBr y planteó cuatro asuntos fundamentales a discutir: 1) evidencias que apoyan que la EEPCC predice sucesos cardíacos en el SBr, 2) evidencias que niegan su valor predictivo, 3) metaanálisis y 4) posibles razones para los resultados tan divergentes en cuanto a su valor predictivo de futuros sucesos cardíacos. Este autor concluye que la mayor parte de los estudios previos y los metaanálisis encontraron pobre utilidad de la EEPCC para estratificar riesgo en el SBr (sin explicación inequívoca de los resultados divergentes), y que una aproximación combinada clínica y electrofisiológica o un protocolo con 500 ms de longitud de ciclo básico y dos extraestímulos, puede ser útil para establecer el perfil de riesgo en el SBr, en especial en los pacientes asintomáticos.

Los sintomáticos no son el problema en cuanto a la toma de una decisión terapéutica, el verdadero conflicto es el de aquellos sujetos con ECG tipo Brugada, en quienes hay que precisar cuál es el riesgo y si el tratamiento debe ser agresivo o no. Los asintomáticos con patrón de Brugada y FV inducible, pueden recibir un tratamiento agresivo innecesario por una EEPCC positiva que supuestamente identificó pacientes con riesgo de letalidad (ya se ha comentado que otros autores no lo confirman), y puede ser una bomba de tiempo si así se les presenta al paciente y a sus familiares^{4,11}.

La asociación entre la vulnerabilidad a AVM espon-

táneas y su inducibilidad, conceden valor diagnóstico a la EEPCC; ello no significa de manera obligada que su valor pronóstico permita decidir la opción terapéutica y en general, se acepta su valor predictivo negativo, no el positivo.

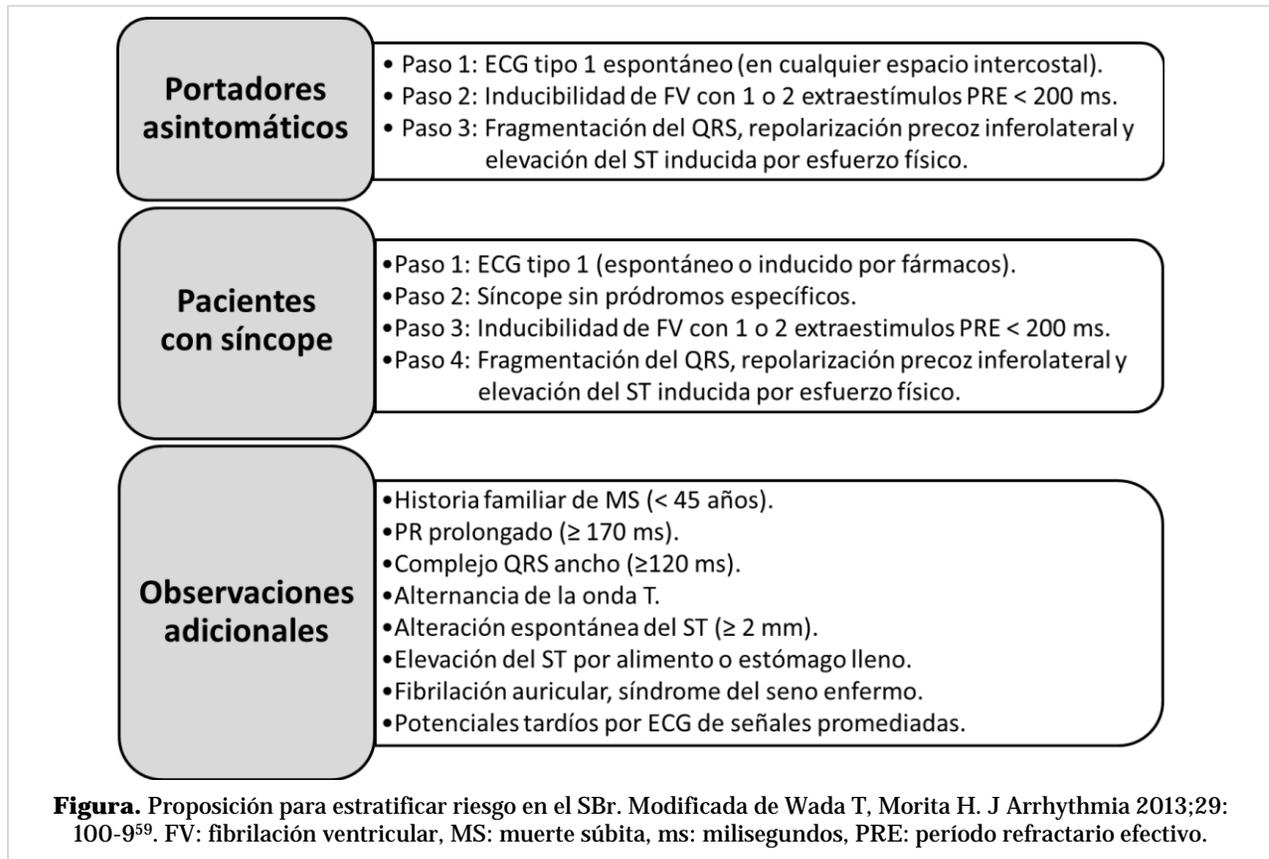
Sobre los individuos asintomáticos se ha dicho: "*Our present therapeutic approach to asymptomatic Brugada syndrome is probable causing more harm than good*" (Viskin, Shimizu, Antzelevitch, Wilde y Belhassen; de EEUU, Holanda, Israel y Japón)¹¹.

La decisión terapéutica debe considerar elementos clínicos, genéticos y mucho sentido común. No siempre la inducibilidad predice episodios futuros, y pueden provocarse arritmias no clínicas o no inducirse las clínicas. Todo pesa pero nada es absoluto a la hora de estratificar riesgo, se requieren protocolos uniformes, estudios más largos, seguimientos más prolongados y entonces podrá valorarse mejor el riesgo vs. el beneficio (recordar el 28 % de complicaciones del CDAI), pero la decisión no la ofrece la EEPCC aislada. Habrá que confrontar el riesgo real de AVM frente a las complicaciones del CDAI y la calidad de vida que se ofrece luego al paciente.

Por otra parte, es importante recordar el posible empleo de la quinidina asociada al CDAI en algunos casos para evitar recidivas y tormenta eléctrica o arritmias supraventriculares que podrían originar choques inapropiados del dispositivo. Es el fármaco antiarrítmico más antiguo, el más efectivo o el único en algunas enfermedades (SBr, síndrome de QT corto, repolarización precoz, FV idiopática, tormenta eléctrica), normaliza el período refractario ventricular corto y bloquea las corrientes Ito. Se quiso eliminar del mercado por razones estrictamente comerciales, sobre lo que Viskin ha escrito como "*endangered species*", "*The fall and rise of Quinidine*" y "*Quinidine, a life-saving medication for Brugada syndrome, is inaccessible in many countries*"^{16,41-43}.

Para estratificar el pronóstico en los pacientes con SBr deben tomarse en cuenta el sexo, las mutaciones, la frecuencia cardíaca baja, el aumento del intervalo PQ, la morfología del ST horizontal o descendente postonda J, la genética, la disfunción sinoauricular y la repolarización precoz (sobre todo si es persistente, frecuente y en varias derivaciones)⁵⁹ –algunos datos importantes a tomar en cuenta aparecen en la **Figura**–; y luego, con todos esos elementos, aproximarse a la estratificación de riesgo en un paciente dado.

Existen signos eléctricos que se mueven entre lo



normal y lo arritmogénico, como la memoria eléctrica, las muescas de la onda R, las alteraciones de la onda T, el complejo QRS alto y estrecho, los signos de QT largo y QT corto. En cuanto a la onda J, existen debates desde 1936 a la fecha, “*the tale of 2 js*”, inocente o culpable; se le estudian configuración, extensión, amplitud, localización, evolución y puede ser signo, síndrome, marcador de malignidad, forma diferente de MS o coexistir con otras situaciones clínicas²⁸⁻³⁰.

Nota del Editor

* **Invasivo**, este término viene del inglés *invasive*, cuya traducción directa es “invasivo/a”. Siempre que se refiera a una técnica o procedimiento diagnóstico o terapéutico, es un anglicismo. La RAE acepta este vocablo solamente como adjetivo derivado del verbo invadir. A su vez se refiere a la penetración en el organismo sólo de agentes patógenos, por lo que no parece razonable aplicarlo a procedimientos diagnósticos o técnicas de tratamiento. La traducción más correcta, aunque no perfecta, es **cruento**, que provoca eflu-

sión de sangre, también pueden ser **agresivo, penetrante**. No obstante, CorSalud ha decidido aceptar invasivo/a debido a su alta frecuencia de uso y de que además, creemos no es razonable sustituir por otros términos que quizás no expresen con claridad la complejidad de este tipo de procedimiento diagnóstico/terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AA, *et al.* Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. Eur Heart J. 2007;28:2126-33.
2. Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2001;12:1004-7.
3. Stephenson EA, Berul CI. Electrophysiological interventions for inherited arrhythmia syndromes. Cir-

- ulation. 2007;116:1062-80.
4. Viskin S, Rogowski O. Asymptomatic Brugada syndrome: a cardiac ticking time-bomb?. *Europace*. 2007;9:707-10.
 5. Viskin S. Brugada syndrome in children. Don't ask, don't tell? *Circulation*. 2007;115:1970-2.
 6. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, *et al*. Risk stratification in Brugada syndrome. Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:37-45.
 7. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, *et al*. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1374-450.
 8. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, *et al*. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932-63.
 9. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gérard F, *et al*. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome. A multicenter study. *Circulation*. 2006;114:2317-24.
 10. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Kowatsu Y, *et al*. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*. 2013;128:1739-47.
 11. Viskin S, Wilde AA, Tan HL, Antzelevitch C, Shimizu W, Belhassen B. Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome: time for a prospective registry. *Heart Rhythm*. 2009;6:401-4.
 12. Belhassen B. Is Quinidine the ideal drug for Brugada syndrome? *Heart Rhythm*. 2012;9:2001-2.
 13. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Excellent long-term reproducibility of the electrophysiologic efficacy of Quinidine in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:294-301.
 14. Daoulah A, Alsheikh-Ali AA, Ocheltree AH, Ocheltree S, Al-Kaabi S, Malik M, *et al*. Outcome after implantable cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: the Gulf Brugada syndrome registry. *J Electrocardiol*. 2012;45:327-32.
 15. Dorantes M. Apunte histórico sobre la quinidina. *CorSalud* [Internet]. 2013 [citado 21 Ago 2014];5:361-5. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2013/v5n4a13/quinidina.html>
 16. Viskin S, Wilde AA, Guevara-Valdivia ME, Daoulah A, Krahn AD, Zipes DP, *et al*. Quinidine, a life-saving medication for Brugada syndrome, is inaccessible in many countries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2383-7.
 17. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation*. 2005;112:279-92.
 18. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, *et al*. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome. Results from the FINGER Brugada syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121:635-43.
 19. Viskin S, Rosso R. Risk of sudden death in asymptomatic Brugada syndrome: Not as high as we thought and not as low as we wished... but the contrary. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1585-8.
 20. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol*. 2013;168:3027-9.
 21. López A, Dorantes M. Fibrilación ventricular idiopática. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* [Internet]. 2013 [citado 22 Ago 2014];19:5-12. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/310/323>
 22. Champagne J, Geelen P, Philippon F, Brugada P. Recurrent cardiac events in patients with idiopathic ventricular fibrillation, excluding patients with the Brugada syndrome. *BMC Med* [Internet]. 2005 [citado 22 Ago 2014];3:1 [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC545059/>
 23. Lever NA, Newall EG, Larsen PD. Differences in the characteristics of induced and spontaneous episodes of ventricular fibrillation. *Europace*. 2007;9:1054-8.
 24. Li L, Zheng X, Dossdall DJ, Huang J, Ideker RE. Different types of long-duration ventricular fibrillation: can they be identified by electrocardiography. *J Electrocardiol*. 2012;45:658-9.
 25. Tornés F, Cisneros P, Dorantes M, Castro J, Zayas R, Quiñones MA, *et al*. Tormenta eléctrica arrítmica en pacientes con cardioversor-desfibrilador auto-

- mático implantable. Arch Cardiol Mex. 2008;78:68-78.
26. Dorantes M, Castro J, Tornés F, Quiñones MA, Zayas R, Dorticós F. Muerte súbita por causa eléctrica en sujetos sin enfermedad cardíaca estructural demostrable. Experiencia cubana. Arch Cardiol Mex. 2004;74:283-9.
27. Dorantes M, Vázquez A, Castro J, Méndez A. Onda J transitoria después de reanimación por una fibrilación ventricular. Rev Argent Cardiol. 2013;81:268-71.
28. Dorantes-Sánchez M, López-Delgado A, Castro-Hevia J, Méndez-Rosabal A. Intervalo QT corto intermitente en un paciente con muerte súbita cardíaca. Arch Cardiol Mex. 2011;81:322-6.
29. Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. Heart Rhythm. 2009;6:S51-5.
30. Nam GB. Idiopathic ventricular fibrillation, early repolarization and other J wave-related ventricular fibrillation syndromes. From an electrocardiographic enigma to an electrophysiologic dogma. Circ J. 2012;76:2723-31.
31. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. Circulation. 2012;125:2027-34.
32. Aizawa Y, Takatsuki S, Kimura T, Nishiyama N, Fukumoto K, Tanimoto Y, *et al.* Ventricular fibrillation associated with complete right bundle branch block. Heart Rhythm. 2013;10:1028-35.
33. Knecht S, Sacher F, Wright M, Hocini M, Nogami A, Arentz T, *et al.* Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation. A multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2009;54:522-8.
34. Myerburg RJ, Marchlinski FE, Scheinman MM. Controversy on electrophysiology testing in patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm. 2011;8:1972-4.
35. Aizawa Y, Naitoh N, Washizuka T, Takahashi K, Uchiyama H, Shiba M, *et al.* Electrophysiological findings in idiopathic recurrent ventricular fibrillation: special reference to mode of induction, drug testing, and long-term outcomes. Pacing Clin Electrophysiol. 1996;19:929-39.
36. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, eds. El Síndrome de Brugada: del laboratorio a la clínica. Barcelona: J&C Ediciones Médicas, S.L.; 2006.
37. Myerburg RJ. Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002;13:709-23.
38. Vouliotis AI, Gatzoulis KA, Dilaveris P, Stefanadis C. Multiple syncope mechanisms coexisting in a Brugada syndrome patient requiring a single therapeutic approach. Herz. 2013;38:309-12.
39. Antzelevitch C, Viskin S. Brugada syndrome: Cellular mechanisms and approaches to therapy. En: Gussak I, Antzelevitch C, eds. Electrical Diseases of the Heart. 2da. ed. London: Springer-Verlag; 2013. p. 497-536.
40. Antzelevitch C, Fish JM. Therapy for the Brugada syndrome. En: Kass RE, Clancy CE, eds. Basis and Treatment of Cardiac Arrhythmias (Handbook of Experimental Pharmacology. Vol 171). New York: Springer-Verlag; 2006. p. 305-30.
41. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Towbin JA, Nademanee K. Brugada syndrome: 1992-2002. A historical perspective. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1665-71.
42. Ikeda T. Brugada syndrome: current clinical aspects and risk stratification. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2002;7:251-62.
43. Kaufman ES, Rosenbaum DS. How to find the high-risk patient among individuals with a Brugada syndrome-type electrocardiogram. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16:52-3.
44. Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas. Rev Esp Cardiol. 2012;65:278-86.
45. Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Pasquié JL, Rackza F, Duparc A, *et al.* Prevalence, characteristics, and prognosis role of type 1 ST elevation in the peripheral ECG leads in patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm. 2013;10:1012-8.
46. Sacher F, Arzac F, Wilton SB, Derval N, Denis A, de Guillebon M, *et al.* Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. Heart Rhythm. 2012;9:1272-9.
47. Webster G, Berul CI. An update on channelopathies: from mechanisms to management. Circulation. 2013;127:126-40.
48. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, *et al.* Long-term prognosis of probands

- with Brugada-pattern ST-elevation in leads V₁-V₃. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:495-503.
49. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hirakawa M. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome. Multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1244-51.
 50. Takagi M. Role of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome. *J Arrhythmia.* 2013;29:96-9.
 51. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:e247-346.
 52. Gasparini M, Priori SG, Mantica M, Coltorti F, Napolitano C, Galimberti P, *et al.* Programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: how reproducible are the results? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:880-7.
 53. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:577-83.
 54. Eckardt L, Probst V, Smits JP, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Schimpf R, *et al.* Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation.* 2005;111:257-63.
 55. Chugh SS, Cingolani E. Identifying the high-risk Brugada syndrome patient: let us get personal. *Heart Rhythm.* 2012;9:917-8.
 56. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, *et al.* Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1628-34.
 57. Mizusawa Y, Wilde AA. Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:606-16.
 58. Sadanaga T. Electrocardiogram criteria of Brugada syndrome: much progress has been made, but still more investigation is needed. *J Electrocardiol.* 2012;45:443-4.
 59. Wada T, Morita H. Clinical outcome and risk stratification in Brugada syndrome. *J Arrhythmia.* 2013;29:100-9.
 60. Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:455-7.
 61. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V₁ through V₃: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation.* 1998;97:457-60.
 62. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Electrophysiologic testing predicts events in Brugada syndrome patients. *Heart Rhythm* 2011;8:1595-7.
 63. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. *Circulation.* 2002;105:73-8.
 64. Viskin S, Adler A, Rosso R. Brugada burden in Brugada syndrome: the way to go in risk stratification? *Heart Rhythm.* 2013;10:1019-20.
 65. Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1297-315.
 66. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30:9-54.

ANEXO

Glosario de algunos estudios sobre la inducibilidad de AVM en la EEP y la predicción de sucesos posteriores en pacientes con SBr^{1,2,6,17,18,49,50,53,54,60,62,65}.

1. Predice episodios arrítmicos

- Brugada y colaboradores: Fueron los primeros en proponer que la inducibilidad de las AVM sostenidas en la EEP resultaba útil para identificar alto riesgo de MS. En el seguimiento de pacientes con SBr tipo 1 espontáneo, encontraron una frecuencia significativamente más alta de episodios arrítmicos en sujetos con AVM inducibles (17 %) que en quienes no las tuvieron (2 %), y en los casos sin PC previo un 13 % vs. 1,1 %.
- Benito: Estudio prospectivo, la incidencia de acontecimientos fue significativamente más alta (74,1

%) en pacientes con inducibilidad que en quienes no la hubo (27,6 %).

- Delise: Estudio combinado, clínico y electrofisiológico, para estratificar riesgo. En el tipo 1 sin PC previo, los episodios arrítmicos graves (FV o MS) se vieron en el 14 % de los pacientes en los que se indujeron AVM, 0 % en los que no se indujeron y 5,3 % en quienes no se realizó EEPC; no hubo un factor clínico aislado de riesgo capaz de identificar pacientes en mayor peligro, incluida la EEPC positiva; los pacientes de peor pronóstico tuvieron tipo 1 espontáneo y al menos dos de los siguientes factores: historia familiar de MS, síncope y EEPC positiva; se estableció el valor pronóstico de la EEPC sola o en combinación con otros factores de riesgo.

2. Se niega su valor predictivo

- Priori: Planteó que una alta inducibilidad podía llevar a innecesario sobretratamiento con CDAI. Realizó EEPC en pacientes con SBr e indujo FV o TV polimórfica sostenida en el 66 % (sensibilidad y especificidad de 66 y 34 %, respectivamente). El análisis de sobrevida después del PC no mostró asociación entre la inducibilidad y su ocurrencia espontánea.
- Otros estudios multicéntricos largos: No confirmaron el valor de la inducibilidad de AVM para identificar pacientes de alto riesgo.
- Eckardt: Practicó EEPC en 188 pacientes con ECG tipo 1, 9 tuvieron algún episodio arrítmico en el seguimiento, en 5 de ellos se habían inducido AVM durante la EEPC (56 %). Los valores predictivos positivos y negativos fueron bajos.
- FINGER: Estudio europeo multicéntrico, se practicó EEPC en 638 de 1.029 sujetos, se indujo AVM sostenida en un 41 %. La inducibilidad fue más alta en los sintomáticos (46 %) que en los asintomáticos (37 %), y solo el 3 % de los inducibles desarrollaron FV espontánea en los siguientes 5 años; el bajo valor predictivo positivo de la EEPC excluye su empleo para la decisión clínica; no hubo diferencia significativa entre los subgrupos de PC, síncope y asintomáticos (44 %, 47 % y 37 %, respectivamente).
- Recientes estudios japoneses: Multicéntricos, prospectivos, a gran escala.
 - Kamakura: 330 pacientes, con EEPC en 232, se logró una inducibilidad más alta. En 172 pacientes con ECG tipo 1 se indujeron AVM en el

66 % de los sujetos con FV, en el 78 % de los que tuvieron síncope y en el 57 % de los asintomáticos, sin diferencias significativas. En el seguimiento de sujetos con ECG tipo Brugada, la inducibilidad no fue predictor independiente de episodios arrítmicos.

- Takagi: 188 pacientes con EEPC, en 146 (31 con FV, 52 con síncope y 63 asintomáticos), la FV o TV polimórfica se indujo en 74 %, 79 % y 79 %, respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos.
- Otro trabajo de los mismos autores: 460 pacientes con EEPC en 334 (62 FV, 91 sincopales y 181 asintomáticos), se indujo FV o TV polimórfica en 60 %, 73 % y 67 %, respectivamente. La inducibilidad no fue útil para predecir acontecimientos durante el seguimiento en todos los pacientes ni en aquellos sin FV documentada. Algunos estudios tienen cierto valor diagnóstico porque la frecuencia de inducibilidad de AVM es más alta en los sintomáticos que en los asintomáticos, pero todos niegan el valor pronóstico de la EEPC para predecir episodios arrítmicos.

3. Metaanálisis (2006 y 2007). Papel de la EEPC como predictor de estos episodios

- Gehi: Datos de 30 estudios prospectivos, 1.545 pacientes. Se evaluó el riesgo relativo y la diferencia de episodios en el SBr (síncope, MS cardíaca o choque del CDAI) para una variedad de factores. Se realizó EEPC en 785 pacientes y el seguimiento de la inducibilidad no fue predictor independiente de episodios arrítmicos.
- Paul: 15 estudios, 1.217 pacientes con SBr y 1.036 con EEPC. La inducibilidad fue más alta en los sintomáticos que en los asintomáticos (66 % en FV, 55 % en síncope y 25 % en asintomáticos). Su inducibilidad no mostró valor predictivo independiente para la ocurrencia posterior de AVM (lo cual se planteó en las series de Brugada, con diferencia entre sus hallazgos y los de otros estudios).

4. Takagi: Posibles explicaciones para estas divergencias

- a) Diferencias metodológicas en los protocolos de la EEPC: Número de extraestímulos, intervalo mínimo de acoplamiento (mayor de 200 ms o refractariedad), sitio de estimulación (ápex de ventrículo derecho o tracto de salida, o ambos) y amplitud del

impulso eléctrico durante la estimulación. Brugada estimuló el ápex, con 3 extraestímulos e intervalo mínimo de acoplamiento de 200 ms; el *FINGER* y dos estudios prospectivos japoneses recientes estimularon desde el ápex y el tracto de salida, con 3 extras. El *FINGER* empleó un acoplamiento mínimo de 200 ms, en tanto los japoneses utilizaron la refractariedad ventricular. La conclusión es que el protocolo de estimulación influye sobre la inducibilidad de las AVM.

El intervalo de acoplamiento mínimo de los extraestímulos (determinante de la tasa de inducibilidad de la FV) es mayor de 200 ms en el *FINGER* y más corto en el estudio japonés (menor que el período refractario ventricular). Como resultado, el porcentaje de inducibilidad de la FV es más alto en el japonés que en el *FINGER* (57 % vs. 37 %). El porcentaje de pacientes con FV espontánea en el seguimiento en ambos estudios es más bajo que en la serie Brugada y no resulta influida por los resultados de la EEPC.

- Estudio en un centro único y uno multicéntrico: Protocolo uniforme de EEPC, 108 pacientes con ECG tipo 1 (26 FV, 40 sincopales y 42 asintomáticos), máximo de 3 extras desde el ápex y el tracto de salida hasta la refractariedad ventricular o hasta 180 ms de intervalo de acoplamiento. La inducibilidad no se asoció a mayor riesgo de FV, los inducibles por 1 o 2 extraestímulos tuvieron peor pronóstico que los que requirieron tres (en todos, incluidos los de FV no documentada). El valor predictivo positivo o negativo de AVM inducible con 2 extras fue mejor que las inducibles con 3, se concluyó que uno o dos extraestímulos eran adecuados como indicador pronóstico y que el sitio de estimulación y el intervalo de acoplamiento no lo eran en el SBr.
- *PRELUDE*: Registro prospectivo para investigar la seguridad predictiva de la inducción de AVM por

EEPC, 10 centros, 308 pacientes con ECG tipo 1, sin historia de PC, con un protocolo uniforme, dos ciclos de 600 y 400 ms, y 3 extras en el ápex y el tracto de salida, con intervalo mínimo del extraestímulo de 200 ms (S2, S3) y la refractariedad ventricular para el S4. En el seguimiento, la inducibilidad de FV o TV polimórfica no se asoció con la ocurrencia de episodios arrítmicos (FV o intervención apropiada del CDAI), 3,9 % en los que se indujeron vs. 4,9 % en los que no. El protocolo fue más agresivo pero su valor predictivo negativo fue más bajo. Se concluyó que la inducibilidad de FV o de TV polimórfica no tiene valor predictivo para la ocurrencia de episodios arrítmicos, lo cual está de acuerdo con los resultados de dos metaanálisis, el *FINGER* y los estudios prospectivos multicéntricos japoneses, y difiere de otros. La inducibilidad es idéntica en el *PRELUDE* y en la serie Brugada, pero la frecuencia de acontecimientos cardíacos durante el seguimiento fue mucho más baja en el primero; hubo similar inducibilidad con 3 extraestímulos, pero el valor predictivo de la EEPC fue diferente, quizás por algún sesgo en la serie Brugada.

- b) El momento del día influye los resultados de la EEPC. La magnitud del aumento del ST en precordiales derechas en el SBr es un sustrato arritmogénico que varía con los días y durante el mismo día; en general es mayor de noche y la EEPC suele practicarse de día.
- c) Se discute si los sujetos asintomáticos deben someterse a EEPC, como opina Brugada. Existe una relativa baja frecuencia de acontecimientos espontáneos (excepto en sus datos), por diferencias en el seguimiento, las características de los pacientes y las técnicas de inducción. Lo cual dificulta establecer el valor predictivo de la EEPC en la aparición de eventos cardíacos futuros.