

ARRITMIAS/MARCAPASOS

Utilidad del registrador implantable subcutáneo en el diagnóstico del síncope recurrente de etiología no filiada en pacientes sin cardiopatía estructural con test de tabla basculante y estudio electrofisiológico negativos

Jesús M. Paylos y Río Aguilar Torres^a

Laboratorio de Electrofisiología Cardíaca. Clínica Moncloa. Madrid. ^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Introducción y objetivos. La etiología del síncope es, hasta en un 38% de los casos, difícil de determinar. El principal obstáculo para el diagnóstico de la causa del síncope radica en la frecuencia impredecible de los episodios. El desarrollo de registradores implantables permite la monitorización electrocardiográfica a largo plazo. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad del registrador implantable subcutáneo en el diagnóstico de síncope recurrente de causa no aclarada.

Pacientes y método. Entre mayo de 1991 y abril de 1999 se estudió prospectivamente una cohorte de 176 pacientes con síncope recurrentes. Las pruebas realizadas, incluyendo monitorización de Holter, test de tabla basculante y estudio electrofisiológico, permitieron determinar la etiología en 161 casos (91%). Los restantes 15 pacientes, sin cardiopatía estructural, fueron seleccionados para monitorización continua electrocardiográfica mediante un registrador de ECG implantable.

Resultados. Durante el seguimiento de 15 ± 2 meses ($\bar{X} \pm EE$) realizado tras el implante, 9 pacientes presentaron recurrencia de síntomas concordantes con episodios previos (tiempo: 105 ± 30 días). En 7 ocasiones el registro obtenido permitió el diagnóstico (47%; IC del 95%: 21-73%), en 3 casos se realizó un diagnóstico de certeza con causa arrítmica documentada y en los otros cuatro se estableció un diagnóstico de presunción de causa no arrítmica. En 8 pacientes no fue posible alcanzar un diagnóstico, en seis de ellos por no presentar recurrencias. No hubo complicaciones relacionadas con el uso del sistema.

Conclusiones. La estrategia de monitorización prolongada con el registrador implantable es efectiva y segura en pacientes con síncope recurrentes de etiología no filiada.

Palabras clave: *Síncope. Arritmias. Diagnóstico. Monitorización ambulatoria. Registrador implantable subcutáneo.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 431-442)

Usefulness of the Implantable Loop Recorder in the Diagnosis of Recurrent Syncope of Unknown Etiology in Patients without Structural Heart Disease and Negative Tilt Test and Electrophysiological Study

Background and objectives. In up to 38% of the cases, the etiology of syncope difficult to determine. The main obstacle for diagnosis of the causes of syncope lies in the unpredictable frequency of episodes. Development of implantable loop recorders allows long term electrocardiographic monitoring. The aim of this study was to evaluate the usefulness of the implantable loop recorder for the diagnosis of recurrent syncope of unknown origin.

Patients and methods. From May 1991 to April 1999, a cohort of 176 patients with recurrent syncope was prospectively assessed. Investigations, including Holter monitoring, Tilt Test and electrophysiological study, allowed the determination of the etiology in 161 patients. The remaining 15 patients, without structural cardiac disease were selected for continuous electrocardiographic monitoring using an implantable loop recorder.

Results. During follow up after implant, 15 ± 2 months ($\bar{X} \pm SEM$), 9 patients showed recurrence of symptoms concordant with prior episodes (time: 105 ± 30 days). In 7 cases records during symptoms were diagnostic (0.47; CI 95%: 0.21-0.73), in 3 cases a diagnosis with documented arrhythmia was achieved, and in 4 other cases a presumptive clinical diagnosis of non-arrhythmic cause was made. In 8 patients, 6 with no recurrences, diagnosis was not possible. There were no complications related to the use of the device.

Conclusions. The strategy of long term monitoring with the implantable loop recorder is safe and effective in patients with recurrent syncope of unknown etiology.

Key words: *Syncope. Arrhythmia. Diagnosis. Ambulatory monitoring. Insertable loop recorder.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 431-442)

Este trabajo ha sido realizado en parte con una ayuda a la investigación del Instituto de Medicina Cardiovascular de la Fundación MAPFRE Medicina (Dr. R. Aguilar).

Correspondencia: Dr. J.M. Paylos.
Ríos Rosas, 52, 2.ª dcha. 28003 Madrid.
Correo electrónico: paylos@jazzfree.com

Recibido el 9 de octubre del 2000.

Aceptado para su publicación el 11 de enero del 2001.

ABREVIATURAS

ECG: electrocardiograma.
 EEF: estudio electrofisiológico.
 RIS: registrador implantable subcutáneo.
 AV: auriculoventricular.

INTRODUCCIÓN

El síncope supone un importante problema de salud y se estima que lo padecen del 1 al 3% de los pacientes atendidos en urgencias y alrededor del 1% de los ingresos hospitalarios¹. En algún momento de la vida, hasta un 3% de la población sufre algún episodio sincopal (más del 20% en los ancianos²). Las causas del síncope abarcan una amplia variedad de trastornos que incluyen desde causas benignas a otras potencialmente letales. Se han desarrollado distintas clasificaciones pronósticas del síncope³. La mortalidad a un año asociada al síncope en menores de 70 años se estima inferior al 1% y hasta un 16% en mayores de 70 años. Se producen recurrencias del síncope hasta en un 35% de los casos y una proporción de alrededor del 0,2% puede acabar por transformarse en muerte súbita. La etiología del síncope recurrente es, en el 15-38% de las ocasiones, según las poblaciones de referencia, difícil de determinar si el diagnóstico no se alcanza tras la valoración clínica inicial y las pruebas diagnósticas no invasivas⁴. El síncope de etiología no filiada engloba un espectro amplio de causas, las más frecuentes de las cuales son las bradiarritmias^{5,6}. La mortalidad a un año del síncope de etiología no filiada se estima en torno al 6%⁷.

La monitorización mediante Holter, la prueba diagnóstica empleada con más frecuencia, no conduce al diagnóstico hasta en un 90% de los casos⁸. El test de tabla basculante ha demostrado ser altamente eficaz para la provocación de bradicardia y/o hipotensión neurológicamente mediada en sujetos predispuestos al síncope; sin embargo, su sensibilidad en adultos alcanza un 75% y su especificidad, en ausencia de provocación con fármacos como el isoproterenol, el 90%⁹. A pesar del uso exhaustivo de pruebas diagnósticas no invasivas para el diagnóstico del síncope, no es posible establecer su etiología en el 13-48% de los pacientes⁷. El principal obstáculo para el diagnóstico de la causa del síncope radica en la frecuencia impredecible de los episodios y en la alta tasa de remisiones espontáneas^{10,11}. Se acepta que el estudio electrofisiológico (EEF) es el último eslabón diagnóstico cuando las pruebas no invasivas son negativas o no concluyentes¹². Aunque para algunos autores¹³ la evaluación mediante EEF permite identificar la causa del síncope recurrente de origen no aclarado, en promedio, en el 68% de los casos el EEF puede ser negativo en un 14

a un 70% de los principales estudios publicados en la bibliografía¹⁴⁻¹⁶ y los pacientes con EEF negativo pueden tener la subsiguiente morbimortalidad debido a síncopes recurrentes⁵. El desarrollo en los últimos años de la tecnología de registradores implantables con memoria en asa cerrada permite la monitorización electrocardiográfica a largo plazo en pacientes con síncope de causa no explicada¹⁷. El propósito de este estudio ha sido evaluar la eficacia de un dispositivo implantable subcutáneo en pacientes con síncope de causa no aclarada sin cardiopatía estructural tras la realización de pruebas no invasivas con test de tabla basculante y estudio electrofisiológico negativos.

PACIENTES Y MÉTODOS**Definición de síncope**

Se definió el síncope como una pérdida súbita y transitoria del nivel de conciencia con ausencia de tono postural que no requiere maniobras de resucitación cardiopulmonar para su recuperación.

Protocolo de estudio

Entre mayo de 1991 y abril de 1999, 176 pacientes consecutivos, adultos de más de 18 años de edad y que habían sufrido síncopes recurrentes fueron sometidos de manera prospectiva, desde una consulta de arritmias y electrofisiología de un centro terciario, al protocolo de estudio que se detalla a continuación:

- Evaluación clínica general y neurológica.
- Examen cardiológico completo y evaluación dirigida específicamente a descartar una cardiopatía estructural en caso de existir hallazgos indicativos o sospecha clínica (ECG basal, ecocardiograma, ergometría, gammagrafía, coronariografía, otras técnicas de imagen, etcétera).
- Monitorización ECG ambulatoria de Holter.
- Test de tabla basculante.
- Estudio electrofisiológico.

El test de tabla basculante se realizó de acuerdo con el protocolo inicialmente descrito por el grupo de Benditt¹⁸: 45 min de duración a 60° de inclinación en su fase basal y, posteriormente, tras la administración de isoproterenol en perfusión comenzando con 2 µg/min hasta la aparición de síntomas, efectos colaterales adversos o frecuencia máxima de 150 lat/min⁹.

Se realizó EEF sólo a aquellos pacientes en los que, tras la valoración inicial no invasiva, incluyendo test de tabla basculante, la etiología del síncope permanecía sin aclarar. El protocolo del EEF incluía: evaluación de la función sinusal, nodal AV, His-Purkinje y estimula-



Fig. 1. Registrador implantable subcutáneo Reveal™ Modelo 9525, Medtronic®.

ción eléctrica programada auricular y ventricular con hasta triple extraestímulo, sensando el ciclo espontáneo y conducido a tres diferentes longitudes de ciclo de 600, 500 y 400 ms de forma basal y tras la administración de isoproterenol, estimulación auricular hasta bloqueo A-H (Wenckebach nodal) masaje del seno carotídeo y test de ajmalina en los casos que se consideró necesario, así como estimulación ventricular rápida hasta 250 lat/min o compromiso hemodinámico¹³⁻¹⁵.

Población

Los pacientes con síncope o presíncopes recurrentes y estudios negativos o no diagnósticos, incluyendo EEF y test de tabla basculante fueron seleccionados, previo consentimiento informado, para implantarles el registrador ECG implantable subcutáneo (RIS) con el objeto de intentar aproximarnos o filiar de manera definitiva la etiología de los episodios sincopales o presíncopales ocurridos espontáneamente.

En este trabajo de investigación se presenta un estudio de seguimiento (longitudinal prospectivo) de una cohorte de 15 pacientes con episodios de síncope o presíncopes recurrentes de causa no aclarada tras el protocolo de estudio antes reseñado.

Registrador implantable subcutáneo

El registrador de ECG subcutáneo empleado (Reveal™ Modelo 9525, Medtronic®), incorrectamente denominado por algunos autores de nuestro país como Holter implantable, consiste en un dispositivo implantable de pequeño tamaño (61 × 19 × 8 mm) y 17 g de peso que incorpora en su carcasa de titanio dos electrodos, separados 37 mm entre sí, que permiten el registro de una derivación del ECG de forma continua en memoria digital de asa (fig. 1). Usando un activador externo (Modelo 6190, Medtronic®) que utiliza telemetría por radiofrecuencia, el paciente o un allegado entrenado puede activar el almacenamiento del ECG durante o inmediatamente después de un episodio sincopal espontáneo. Se dispone de cuatro modos de almacenamiento en la memoria, dos no comprimidos y

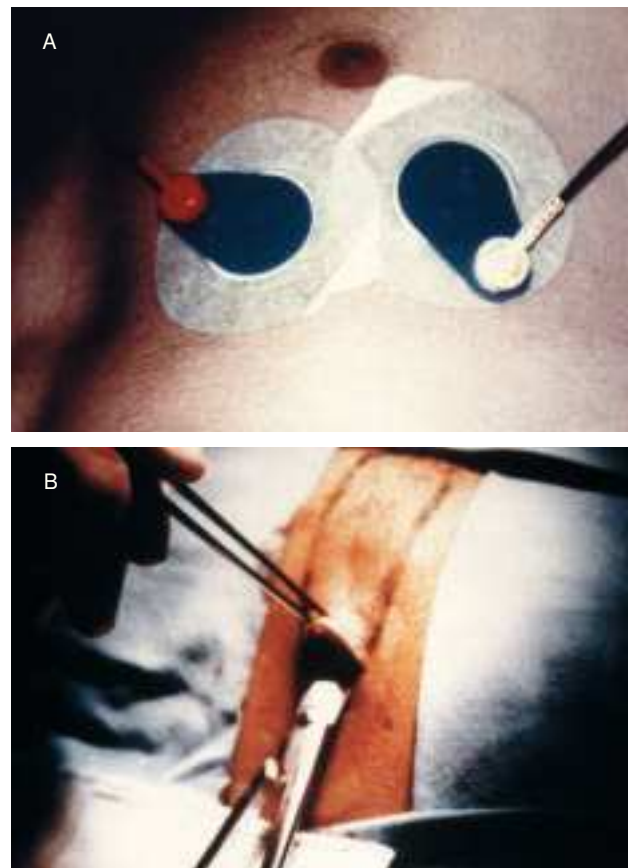


Fig. 2. A: selección de la zona de implante por optimización de la onda R con electrodos de superficie. B: realización del túnel subcutáneo con disección roma.

dos comprimidos. El modo no comprimido permite almacenar hasta 21 min (1 episodio con 20 min de registro preactivación y 1 min de registro postactivación, o bien 3 episodios de 6/1 min pre/postactivación) y el comprimido hasta 42 min (1 episodio 40/2 min pre/postactivación o 3 episodios 12/2 min pre/postactivación). La autonomía de la batería del registrador es de más de 12 meses. La recuperación de la información registrada y almacenada se realiza mediante un programador externo convencional de marcapasos que incorpora el *software* clínico específico (Modelo

TABLA 1. Características basales de los pacientes

Paciente	Edad (años)	Sexo	Historia familiar de muerte súbita	Tiempo de evolución de los síncope (años)	N.º de síncope en los últimos 12 meses	Palpitaciones asociadas	Presíncope asociados
1	22	M	No	6	5	Sí	Sí
2	19	M	No	< 1	> 50	No	Sí
3	39	M	No	< 1	2	No	Sí
4	28	M	No	14	2	No	No
5	45	V	No	< 1	4	No	Sí
6	54	V	No	< 1	3	No	Sí
7	70	M	No	< 1	2	No	No
8	70	M	No	< 1	5	No	No
9	33	V	No	< 1	2	No	Sí
10	50	M	Sí	< 1	3	Sí	Sí
11	37	M	No	4	25	Sí	Sí
12	32	M	No	< 1	2	Sí	Sí
13	35	M	No	> 20	20	Sí	Sí
14	42	M	No	> 20	3	No	Sí
15	21	V	No	< 1	2	Sí	Sí
Media ± EEM; (%)	39,8 ± 4,1 (27%) V		(13%)	4,8 ± 1,8 años	11,1 ± 5,9	(40%)	(80%)

9801E, Medtronic®), que permite analizar e imprimir con alta resolución los acontecimientos registrados.

Implante

El dispositivo, en todos los casos, fue implantado en la zona submamaria izquierda siguiendo criterios estéticos y de optimización de la amplitud de la onda R registrada en el electrograma, que se obtuvo con dos electrodos separados entre sí 4 cm situados sobre la zona escogida (fig. 2A). Tras realizar una infiltración local anestésica se efectuó una incisión de aproximadamente 2 cm de extensión y se preformó un túnel subcutáneo con disección roma (fig. 2B), el cual se ajustó al tamaño del dispositivo con el fin de minimizar el desplazamiento del mismo sin necesidad de dar puntos de fijación. La herida se cerró con una sutura absorbible de 3/0 para aproximación y con 3 o 4 puntos de sutura de seda de 4/0 para la piel, que se retiraron a los 7 días.

Seguimiento

Todos los pacientes fueron seguidos a intervalos regulares tras el implante del dispositivo. En cada visita se efectuaron interrogatorio, examen físico y evaluación del mismo, y puntualmente tras la aparición de síntomas o tras la activación del dispositivo. Se valoró el tiempo hasta la recurrencia del primer episodio clínico, el número de activaciones y la concordancia con los acontecimientos ECG registrados.

Variables principales del estudio

Como principales variables del estudio se analizaron la proporción de diagnósticos, consistente en el número

de diagnósticos (diagnóstico de certeza más diagnósticos de aproximación o presunción diagnóstica) alcanzados con el uso del dispositivo dividido por el número total de implantes, el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico y las complicaciones.

Análisis estadístico

Los datos han sido analizados mediante el paquete de programas estadísticos SPSS 7.5 para Windows. Para la descripción de variables continuas con distribución normal se emplearon estadísticos básicos de tendencia central y dispersión (media ± error estándar de la media). Para variables que no se ajustaran a la normal se utilizó la mediana y el rango. En las variables categóricas se empleó la distribución de frecuencias expresada como porcentaje para cada categoría. Las proporciones estimadas (porcentaje de recurrencias y de diagnósticos alcanzados) se expresan como porcentajes acompañados de sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) calculados por el método exacto. Dado que el tiempo de seguimiento fue variable, se empleó el método de Kaplan-Meier para describir el tiempo que transcurrió sin haber logrado el diagnóstico tras el implante del dispositivo. Para describir la tendencia central de la distribución se utilizó la mediana (interpretada como tiempo transcurrido hasta diagnosticar al 50% de los pacientes). La comparación de medias de muestras independientes se realizó mediante las pruebas de la t de Student o de la U de Mann-Whitney, según las variables se ajustaran o no a la distribución normal. Las variables categóricas fueron comparadas mediante la prueba exacta de Fisher. El nivel de significación estadística aceptado fue del 5% ($p < 0,05$).

TABLA 2. Diagnósticos en el seguimiento

Paciente	Fecha del implante	Recurrencia de síntomas	Fecha de primera activación	Hallazgos en registro	Fecha del explante
1	24.09.1997	Síncope	27.03.1998	<i>Torsade de pointes</i>	20.05.1999
2	1.10.1997	Síncope	10.10.1997	Entrada de MP VVI	27.10.1998
3	1.10.1997	No	-	-	01.01.1999
4	6.10.1997	Síntomas inespecíficos	22.04.1998	Ritmo sinusal	20.03.2000
5	10.10.1997	No	-	-	10.05.1999
6	10.10.1997	Presíncope	24.01.1998	Taquicardia sinusal reactiva	01.03.1999
7	10.10.1997	No	-	-	25.01.1999
8	14.11.1997	Síncope	07.01.1998	Bradicardia/ bloqueo AV	19.01.1998
9	22.12.1997	No	-	-	27.04.2000
10	23.12.1997	Presíncope	25.12.1997	Ectópicos supraventriculares	16.02.2000
11	19.01.1998	Presíncope	23.01.1998	FA paroxística	08.02.1998
12	19.05.1998	No	-	-	25.06.1999
13	20.06.1998	Presíncope	12.01.1999	Taquicardia sinusal reactiva	25.06.1999
14	26.06.1998	Mareo > 24 h	24.12.1998	Ritmo sinusal	25.06.1999
15	27.04.1999	No	-	-	-

MP: marcapasos; FA: fibrilación auricular.

RESULTADOS

Características basales

Las características clínicas de los 15 pacientes en los que no se alcanzó el diagnóstico etiológico del síncope tras la valoración inicial y en los que tanto el test de tabla basculante como el EEF resultaron negativos se exponen, resumidas, en la tabla 1.

De los 15 pacientes, 11 eran mujeres y 4 varones con una edad de $39,8 \pm 4,1$ años ($\bar{X} \pm EEM$). Uno de los casos presentaba una historia familiar de muerte súbita de causa presumiblemente cardíaca. En promedio el tiempo de evolución desde la aparición del primer síncope era de $4,8 \pm 1,8$ años. En los 12 meses previos al implante el número de síncope para la serie fue: $11,1 \pm 5,9$ episodios (rango, 2-90). En 6 casos los episodios sincopales se habían acompañado en alguna ocasión de sensación de palpitaciones. De los 15 pacientes estudiados 12 (80%), además de los síncope recurrentes, habían presentado en algún momento de su evolución algún episodio presincope. El caso 2 se trataba de una portadora de marcapasos unicameral activado en modo VVI implantado en otra institución por síncope muy recurrentes con componente cardioinhibitorio severo demostrado en el test de tabla basculante. A pesar de dicho implante y del tratamiento con metoprolol, la paciente continuaba con recurrencias sincopales múltiples, por lo que fue remitida para nuevo estudio, para el cual se decidió realizar una monitorización prolongada con el RIS para evaluar los acontecimientos en presencia de síncope espontáneos.

Implante

El primer implante se llevó a cabo el 24 de septiembre de 1997, y el último el 27 de abril de 1999. En to-

dos los casos, el dispositivo fue emplazado en el túnel subcutáneo preformado, colocando los electrodos hacia el exterior para no registrar miopotenciales; con posterioridad se verificó la amplitud de la señal antes del cierre. El tiempo total requerido para el implante fue siempre inferior a 12 min, obteniéndose un registro satisfactorio del ECG en todos los casos. En ningún caso hubo complicaciones. Tras el implante, todos los pacientes y algún allegado de cada uno de ellos fueron entrenados en el uso del sistema de telemetría para activar la memoria del dispositivo durante la aparición de síntomas.

Seguimiento

El tiempo medio de seguimiento tras el implante fue de 15 ± 2 meses ($\bar{X} \pm EEM$) sin que se produjeran pérdidas durante el mismo. La última visita de seguimiento se realizó en abril de 2000. Durante el seguimiento, 9 pacientes (60%; IC del 95% = 32-84%) presentaron recurrencia sintomática que en 7 casos concordaban con las manifestaciones que habían presentado en episodios previos: tres con síncope y cuatro con presíncope; 2 pacientes (casos 4 y 14) activaron el dispositivo por manifestaciones inespecíficas pero identificables como premonitorias de episodios sincopales previos, uno de ellos con mareo prolongado de más de 24 h de duración y en un caso por síntomas inespecíficos que la paciente describió como sensación de nerviosismo y angustia. El tiempo medio hasta la recurrencia fue de 105 ± 30 días ($3,4 \pm 1$ meses) (tabla 2). Todos los enfermos activaron el dispositivo de manera correcta y tan sólo un paciente (caso 6) refirió un retraso de aproximadamente 2 min desde el comienzo de los síntomas. En tres ocasiones

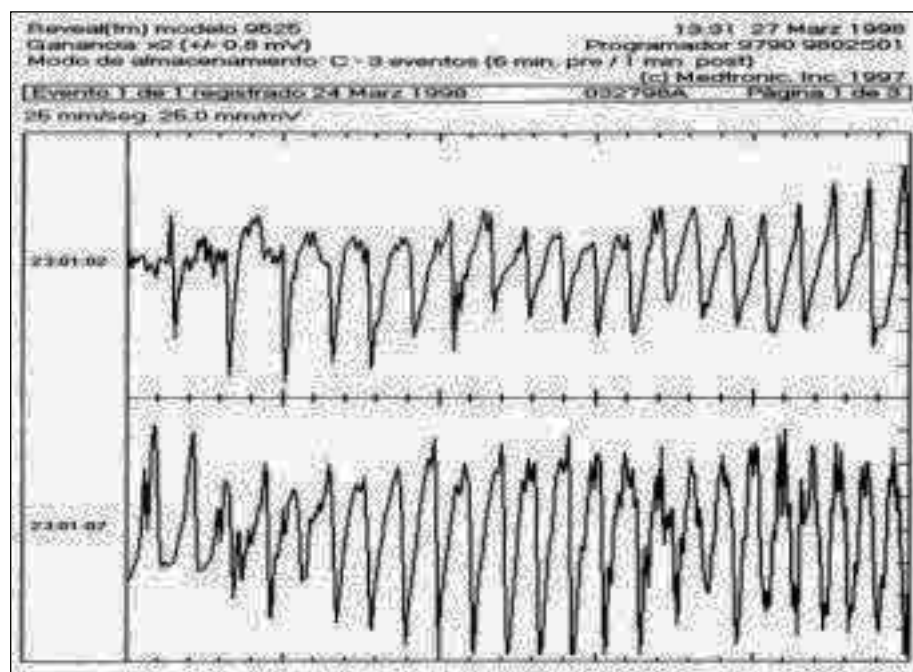


Fig. 3. Registro de *torsade de pointes* durante un episodio sincopal en el caso 1.

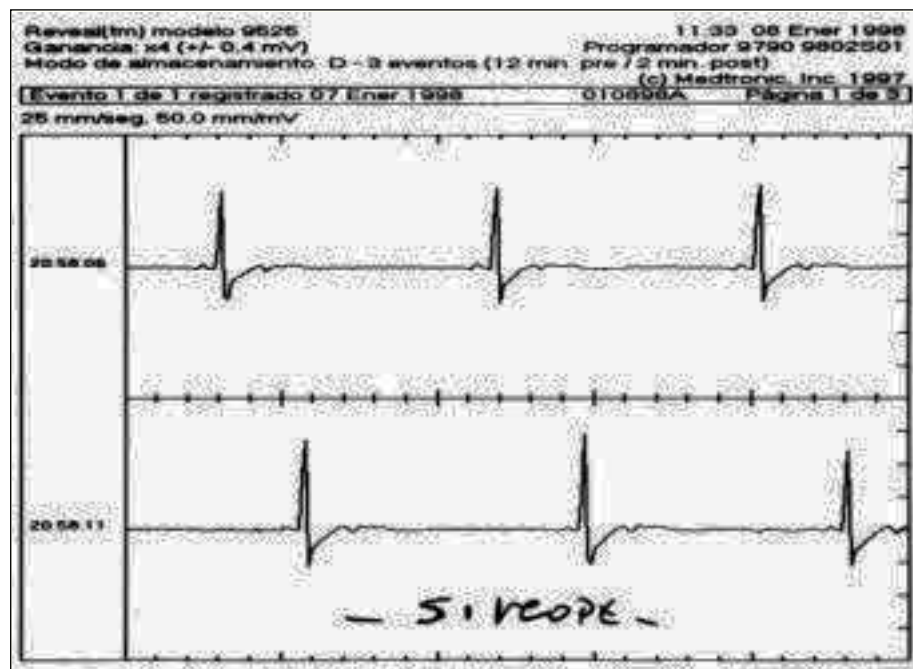


Fig. 4. Bradicardia extrema con disociación auriculoventricular durante un episodio sincopal.

se realizó un diagnóstico de certeza con causa arrítmica documentada:

– En el caso 1 se documentó una arritmia ventricular maligna tipo *torsade de pointes* coincidiendo con un episodio sincopal a los 6,1 meses del implante del dispositivo (fig. 3). El electrocardiograma basal de esta paciente era completamente normal, con un intervalo QT basal normal (QT: 360 ms a 75 lat/min). No existían datos de cardiopatía estructural ni trastornos

hidroelectrolíticos, consumo de fármacos o antecedentes familiares de muerte súbita. Para su tratamiento se decidió el implante de un desfibrilador automático con estimulación continua asociado a bloqueadores beta.

– En el caso 2 se objetivaron bradicardia y entrada del marcapasos en modo VVI que coincidió con el episodio sincopal a los 9 días del implante del RIS, por lo que se procedió a implantar un marcapasos secuencial AV en modo DDDR. La paciente no volvió a presentar recurrencia alguna sintomática hasta el cierre del estu-

TABLA 3. Tratamiento

Paciente	Síntomas	Hallazgos en registro	Tratamiento
1	Síncope	<i>Torsade de pointes</i>	Ensayo BB/implante DAI
2.	Síncope	Entrada de MP VVI	Implante MP DDDR y bloqueadores beta
4	Síntomas inespecíficos	Ritmo sinusal	Ansiofíticos y bloqueadores beta
6	Presíncope	Taquicardia sinusal reactiva	Metoprolol
8	Angina-síncope	Bradicardia sinusal extrema	Implante MP DDDR
10	Síntomas inespecíficos	Extrasistolia supraventricular	Ansiofíticos y bloqueadores beta
11	Síncope	FA paroxística	Atenolol + ansiofíticos
13	Presíncope	Taquicardia sinusal reactiva	Propranolol
14	Presíncope	Ritmo sinusal	Bloqueadores beta

BB: betabloqueante; DAI: desfibrilador implantable.

TABLA 4. Características de los pacientes diagnosticados

	Diagnóstico con RIS (n = 7)	Sin diagnóstico con RIS (n = 8)	p
Edad	41,0 ± 6,9	38,8 ± 5,4	0,779 ^a
Años de evolución desde el primer síncope	4,9 ± 2,6	5,0 ± 2,7	0,694 ^a
N.º de síncope en los 12 meses previos	21,6 ± 11,9	2,3 ± 0,3	0,002 ^a
Sexo masculino	14,3%	37,5%	0,569 ^b

^aPrueba de la U de Mann-Whitney; ^bprueba exacta de Fisher. RIS: registrador implantable subcutáneo.

dio, con lo que se demuestra el papel definitivo del sincronismo AV y la pérdida de la contribución auricular en la recurrencia de los síncope en esta paciente.

– En el caso 8, a los 54 días del implante del dispositivo se registró bradicardia extrema con disociación AV (fig. 4), acompañada de molestia precordial y síncope. Dos semanas más tarde se implantó marcapasos secuencial AV en modo DDDR, sin que se produjera ninguna recurrencia de síntomas hasta el cierre del estudio. En el estudio electrofisiológico practicado 9 días antes del implante del RIS se habían obtenido parámetros normales de la función sinoauricular, nodal AV y His-Purkinje.

En los otros 4 casos se realizó un diagnóstico clínico de presunción:

– En el caso 11, al cuarto día del implante del RIS se documentó una racha autolimitada de fibrilación auricular paroxística que coincidió con un presíncope precedido de cortejo vegetativo significativo. La paciente identificó los síntomas, que fueron interpretados como una respuesta vagal.

– Los casos 6 y 13 presentaron taquicardia sinusal reactiva que en ambos casos coincidió con sensación presincope, mareo y cortejo vegetativo significativo. La paciente 13, ante el cuadro presincope, activó el dispositivo en tres ocasiones, todas ellas entre el quinto y el sexto mes tras el implante. En las tres ocasiones se objetivó una taquicardia sinusal reactiva, por lo que se inició un ensayo terapéutico con 10 mg/8 h por vía oral de propranolol sin que se produjera recurrencia de los síntomas. El caso 6 activó la memoria del registra-

dor en dos ocasiones en el tercer mes del seguimiento. En ambas situaciones el registro sólo documentó taquicardia sinusal reactiva. Los dos presíncope fueron interpretados como probablemente vasodepresores; tras el tratamiento con metoprolol, el paciente permaneció asintomático.

– El caso 10 activó el RIS por un episodio presincope acompañado de cortejo vegetativo intenso y palpitaciones con componente funcional reactivo. En el registro se documentaron ectópicos supraventriculares sin otras alteraciones, por lo que el cuadro fue interpretado como probablemente vasodepresor y se instauró tratamiento con ansiofíticos y bloqueadores beta.

Se realizó activación por síntomas identificables pero distintos de síncope o presíncope previos en dos ocasiones:

– El caso 14 activó el RIS por sensación de malestar y mareo persistente de varias horas de duración, sin que en el registro ECG se documentaran anomalías. Otra paciente (caso 4) activó la memoria del registrador por sensación de «nerviosismo» con palpitaciones asociadas y componente funcional reactivo secundario, sin que se registraran anomalías del ritmo cardíaco en más de 6 activaciones. En ambos casos, con síncope previos presenciados por testigos y con antecedentes de traumatismos craneoencefálicos previos, se consideraron como inespecíficas las manifestaciones presentadas durante la monitorización con el RIS, sin que se pudiera alcanzar un diagnóstico ni especular sobre las causas de los episodios previos. Se instauró trata-

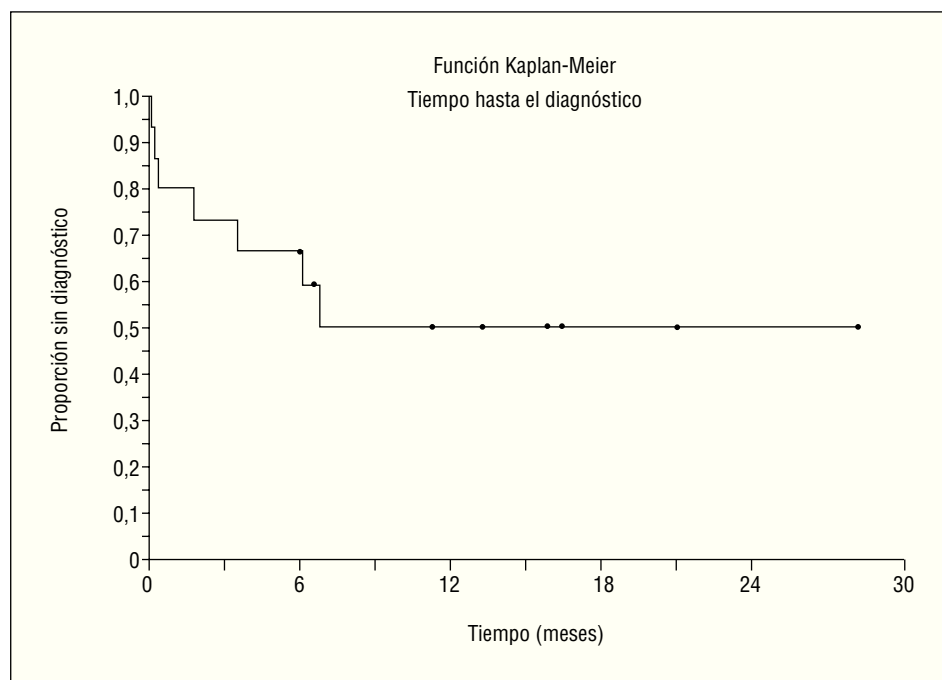


Fig. 5. Función de Kaplan-Meier en la que se representa la probabilidad de persistir sin diagnóstico a lo largo del tiempo. Los diagnósticos incluyen los de certeza con causa arritmica documentada y los de presunción clínica. La probabilidad de seguir sin diagnóstico a partir de los 6,8 meses y hasta el final del período de seguimiento es del $51 \pm 14\%$.

miento con ansiolíticos y bloqueadores beta, y los pacientes han permanecido asintomáticos hasta el momento actual.

Los restantes 6 pacientes no presentaron recurrencias clínicas tras un seguimiento de 517 ± 75 días ($17,0 \pm 2,5$ meses).

El RIS fue explantado en 7 pacientes después de que se documentara agotamiento de la batería. El caso 15 continuaba en seguimiento al cierre del estudio, tras 12 meses del implante. En la tabla 3 se expone, resumida, la actitud terapéutica que se siguió en todos los casos que realizaron activaciones del dispositivo.

Establecimiento del diagnóstico

El establecimiento del diagnóstico se alcanzó mediante el RIS en 3 de los 15 pacientes (20%; IC del 95%: 4-48%). En 4 pacientes del total (27%; IC del 95%: 8-55%) se realizó un diagnóstico de presunción de situación neurológicamente mediada, no arritmica o con componente vasodepresor asociado ante la ausencia de arritmias significativas. En 2 pacientes se produjeron activaciones por manifestaciones poco específicas y en los registros ECG no se detectaron anomalías, por lo que fue imposible establecer un diagnóstico o especular sobre la etiología de síncope previos. Los 7 pacientes en los que se alcanzó el diagnóstico de certeza o con presunción diagnóstica sobre causa no arritmica habían tenido en promedio más episodios sincopales en el año previo al implante que los pacientes en los que no se alcanzó el diagnóstico (22 ± 12 frente a 2 ± 0 ; $p = 0,002$). No se encontraron

diferencias significativas para la edad, el sexo o el tiempo de evolución de los episodios sincopales entre los pacientes en los que se alcanzó el diagnóstico tras el implante y los que permanecieron sin diagnóstico (tabla 4). En 7 de los 9 pacientes con recurrencias (78%; IC del 95%: 40-97%) se obtuvo una correlación adecuada de síntomas-ritmo. En 3 de 7 pacientes (43%; IC del 95%: 10-83%) en los que se produjo activación por recurrencia de síntomas se documentó una arritmia como causa y en todos ellos con síncope concomitante. En todos los pacientes que activaron el registrador por presíncope, el diagnóstico de presunción fue de vasodepresor neurológicamente mediado, en una ocasión asociado a fibrilación auricular paroxística y sin alteraciones significativas del ritmo en los restantes.

Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico

El tiempo medio transcurrido hasta el diagnóstico en los 7 pacientes en el que éste se alcanzó fue de 81 ± 32 días ($2,7 \pm 1,0$ meses). Dado que el tiempo de seguimiento fue variable, presentamos la función de Kaplan-Meier para representar el tiempo que transcurrió hasta que se produjo un acontecimiento diagnóstico y para estimar la probabilidad de permanecer sin diagnóstico a lo largo del tiempo de seguimiento de nuestro estudio (fig. 5). Puede observarse que antes de los 7 meses (206 días) se habían establecido todos los diagnósticos del estudio y que, a partir de ese momento y hasta el final del mismo, persistían sin diagnosticar el $51 \pm 14\%$ de los pacientes.

Complicaciones

No se produjeron acontecimientos adversos en relación con la recurrencia de los síntomas, ni muertes por causa alguna durante el período de estudio.

DISCUSIÓN

Obtener una correlación síntomas-ritmo es con frecuencia difícil en el síncope espontáneo porque suele ser infrecuente, esporádico y de naturaleza impredecible en su curso. En pacientes con síncope de causa no aclarada, disponer de un monitor que permita registrar de forma fiable el ritmo subyacente durante el episodio sintomático parece de gran utilidad.

Aunque la investigación sobre monitores implantables subcutáneos se inició a finales de la década de los ochenta¹⁹⁻²², el uso clínico en humanos del registrador del electrocardiograma implantable subcutáneo con memoria en asa fue descrito por primera vez en 1995 por el grupo de la Universidad de Western Ontario^{5,6,23-25}. Estos autores estudiaron a 16 pacientes con síncope recurrentes, siete de ellos con cardiopatía subyacente, de entre 206 enfermos con síncope de etiología no aclarada tras el estudio con monitorización ECG externa ambulatoria, test de tabla basculante y estudio electrofisiológico. Fueron diagnosticados 15 de los 16 pacientes, todos los que presentaron síncope recurrente. La causa más frecuente detectada (9/15) fue la etiología arrítmica y se estableció un diagnóstico de presunción no arrítmico en los 6 pacientes restantes. En nuestro país se han notificado casos aislados del uso del registrador implantable subcutáneo^{26,27}, siendo nuestro trabajo la experiencia más amplia, hasta el momento actual, de pacientes con síncope recurrentes sin ninguna forma de cardiopatía estructural conocida, incluyendo el primer implante realizado en España²⁸ (en mayo de 1997, previo a la comercialización del dispositivo y su disponibilidad clínica) con el seguimiento más prolongado publicado en la bibliografía (15 ± 2 meses). En el 43% de los pacientes (3 de 7) que activaron el dispositivo por recurrencia de síncope o presíncope se documentó una arritmia como causa desencadenante y responsable de los síntomas. Esta proporción diagnóstica concuerda con hallazgos previos documentados con esta estrategia, situando el hallazgo de arritmias ante recurrencia sintomática entre el 42 y el 48%^{5,6}. En ninguno de los casos con presíncope se documentaron alteraciones significativas del ritmo, salvo un caso con fibrilación auricular paroxística en el que se estableció un diagnóstico de presunción de síncope neurológicamente mediado, con excelente respuesta al tratamiento con bloqueadores beta, sin que se haya producido recurrencia alguna hasta el momento actual. Como en otras experiencias similares, nuestros hallazgos sugieren que las situaciones referidas como presíncopales

se asocian con menos frecuencia a alteraciones arritmogénicas significativas.

Un hecho a destacar es que, tras el implante del dispositivo, 6 pacientes no tuvieron recurrencia de síntomas durante el período de tiempo en que estuvieron monitorizados: 517 ± 75 días ($17,0 \pm 2,5$ meses), mientras que durante el año previo al implante estos mismos pacientes presentaban en promedio $2,2 \pm 0,4$ episodios. Aunque este hecho podría ser explicable por sí solo debido a la propia naturaleza errática e impredecible del síncope, esta desviación llama poderosamente la atención y permite especular con la posibilidad de un posible efecto placebo del RIS, similar al descrito en el test de tabla basculante, sugiriendo como etiología más probable de los episodios presíncopales-síncopales de este subgrupo concreto situaciones neurológicamente mediadas.

Incluir en la estrategia reglada del estudio del síncope de causa no aclarada el uso del RIS parece eficaz en casos previamente seleccionados. Así, de nuestra experiencia inicial sobre 176 pacientes, tan sólo 15 (8,5%) seguían sin diagnosticar tras la valoración inicial, que incluyó la realización de EEF y test de tabla basculante. Tras el implante se obtuvo el diagnóstico de certeza o de presunción en 7 pacientes más, en un tiempo promedio de 81 días.

En resumen, al final de nuestro estudio tan sólo 8 de 176 pacientes (4,5%) permanecen sin diagnosticar, tras más de un año de seguimiento en el que han permanecido asintomáticos. La sensibilidad de esta estrategia diagnóstica global para el síncope de etiología no filiada, con la incorporación de la monitorización prolongada con el registrador implantable subcutáneo, ha sido de un 95,5%.

Comparación del registrador implantable subcutáneo con otras herramientas diagnósticas

Ventajas del registrador implantable subcutáneo

Respecto a la monitorización convencional de Holter de 24 h, dado que los episodios espontáneos son relativamente infrecuentes, son más difíciles de detectar con un sistema con corta capacidad de registro temporal.

Respecto al test de tabla basculante, el síncope neurológicamente mediado es la causa más común de pérdida transitoria del nivel de conciencia, y ocurre en al menos un 20% de los pacientes que son remitidos para evaluación diagnóstica de síncope a centros terciarios. La herramienta diagnóstica que mejor relación coste-efectividad ha demostrado hasta el momento para el diagnóstico del síncope de etiología no filiada es esta prueba^{29,30} pero, dado que su sensibilidad, en el mejor de los casos, alcanza un 75% en pacientes no seleccionados, aproximadamente hasta un 25% de los enfermos podrían quedar sin diagnosticar. Es en este grupo

de pacientes donde el rendimiento diagnóstico del RIS podría ser de mayor utilidad.

Una ventaja adicional de la monitorización prolongada es el hecho de que, al encontrarse el paciente en su entorno real, se puede facilitar la reproducibilidad de los síntomas más fácilmente que en condiciones controladas. Además, el RIS permite la valoración de la correlación de los síntomas en tiempo real.

Respecto al EEF se puede comprobar que, en nuestra serie, a pesar de haberse realizado EEF, la etiología arritmogénica no pudo ser categóricamente descartada en los siguientes casos de síncope no aclarado:

– En el caso 8, que presentó bradicardia y bloqueo AV, en el que el EEF realizado 9 días antes del implante del RIS objetivó parámetros normales de la función sinoauricular, función nodal AV y conducción His-Purkinje con valores del tiempo de recuperación del nodo sinusal máximo y corregido, conducción nodal y comportamiento nodal AV e His-Purkinje normales³¹.

– En el caso 1, con *torsade de pointes*, se realizó un EEF en noviembre de 1991 (6 años antes al implante del RIS) por rachas cortas autolimitadas de taquicardia ventricular politópica detectadas en el Holter. Tras realizar un protocolo completo de estimulación ventricular programada, sin que se emplearan fármacos antiarrítmicos, no se indujo arritmia ventricular alguna, ni sostenida ni significativa, de forma basal ni tras la administración de isoproterenol, lo que sugería que el mecanismo responsable de los ectópicos ventriculares era un automatismo aumentado. En 1997, ante la recurrencia de los síncope y los ectópicos, se realizaron test de tabla basculante y EEF con resultado negativo. Este tipo de arritmia (*torsade de pointes*) de mecanismo electrofisiológico múltiple, con dispersión de la refractariedad ventricular, no es inducible con estimulación eléctrica programada ventricular^{32,33} y puede degenerar a fibrilación ventricular.

Inconvenientes del registrador implantable subcutáneo

El primer inconveniente, a nuestro juicio, sería el coste y su implantación semiinvasiva, aunque debido a su pequeño tamaño y a la inexistencia de electrodos la intervención para el implante es mínimamente agresiva.

Podría argumentarse que, al tratarse de una monitorización ambulatoria, el paciente podría estar expuesto al riesgo de la recurrencia del síncope en un medio no controlado, con consecuencias mayores, incluso potencialmente graves, por lo que la selección estricta de los pacientes y el seguimiento de los pasos del estudio diagnóstico son requisitos previos que se deben cumplir antes del implante. En nuestra experiencia y la de otros autores no hubo ningún episodio de muerte súbita, lo que apoya que la monitorización prolongada sea una estrategia segura si se realiza tras EEF³⁴ y test de tabla basculante; además, aunque no se puede asegurar

que no aparezcan posibles complicaciones letales, la experiencia obtenida hasta el momento hace suponer que el riesgo al que se pueden ver expuestos los pacientes durante las recurrencias espontáneas es bajo. Es de destacar que en nuestra serie, a diferencia de las previas, la presencia de cardiopatía estructural fue criterio de exclusión.

En comparación con el test de tabla basculante, la ausencia de correlación del ritmo cardíaco y la presión arterial durante el episodio sincopal va en detrimento del RIS, ya que en algunas ocasiones sólo con la evaluación ECG la concordancia con los síntomas podría ser errónea y especulativa (respuestas vasodepresoras), siendo éste otro motivo añadido para no contemplarlo antes del test de tabla basculante en la estrategia diagnóstica.

Aunque el entrenamiento adecuado de los pacientes asegura la activación correcta del dispositivo, se pueden producir activaciones ante manifestaciones poco específicas y con un gran componente funcional asociado.

Otro aspecto que será interesante conocer en estudios futuros es si el pronóstico del grupo sin diagnóstico tras el RIS, un 4,5% del total de pacientes con síncope recurrentes (8 de 176 iniciales), es realmente mejor, como algunos autores habían estimado antes de disponer de esta tecnología, o si en este pequeño subgrupo todavía pudieran persistir algunos casos con trastornos potencialmente letales y que hubieran escapado al diagnóstico con los métodos de que se dispone en la actualidad (p. ej., «formas ocultas» del síndrome de Brugada³⁵⁻³⁷).

Para finalizar, una referencia respecto a la aplicabilidad de esta técnica en el futuro: con la experiencia acumulada hasta el momento es previsible que esta nueva tecnología pueda estar indicada en menos del 10% de los pacientes con síncope recurrentes que hayan sido evaluados de manera adecuada.

LIMITACIONES

El sesgo que se produce al tratarse de pacientes altamente seleccionados, por ser los remitidos a una consulta específica de electrofisiología y arritmias, invalidaría la generalización de resultados a la población general con síncope. Sin embargo, estos resultados serían aplicables para otros especialistas que se enfrentan al diagnóstico de síncope de causa difícil de determinar tras una valoración inicial. En esta serie de adultos, la menor edad (en promedio 39,8 años) que en otras series similares de la bibliografía^{5,6} y la ausencia de cardiopatía estructural asociada podrían dificultar la extrapolación de resultados a otras poblaciones menos seleccionadas. Sin embargo, tanto el rendimiento diagnóstico como la correlación síntomas-ritmo obtenida no parecen diferir sustancialmente de las de otras series mencionadas que han afrontado el problema con la monitorización prolongada mediante el RIS.

CONCLUSIONES

El registrador implantable subcutáneo (RIS) es fácil de implantar y no se han producido complicaciones relacionadas con su uso. Durante el seguimiento 9 pacientes presentaron recurrencia de los síntomas. Se alcanzó el diagnóstico de certeza en el 20% de los casos y se realizó un diagnóstico de presunción en otro 28%.

Los resultados obtenidos sugieren que la estrategia de monitorización prolongada mediante el RIS es segura y eficaz para aclarar la causa del síncope recurrente de etiología no filiada y útil para la aproximación diagnóstica en pacientes estrictamente seleccionados y sin cardiopatía estructural.

NOTA ACLARATORIA

El término Holter se utiliza para denominar a un sistema externo de registro electrocardiográfico ambulatorio que recibió el nombre de Norman J. Holter³⁸, responsable de su desarrollo. Consideramos que el registrador implantable, que incorpora fundamentos tecnológicos, de registro y almacenamiento diferentes, no debe recibir la denominación «Holter implantable» porque, con independencia de posibles implicaciones legales y comerciales que también pudieran derivarse, es inexacta y genera confusión. De hecho, el término utilizado en la bibliografía internacional *implantable* o *insertable loop recorder* resulta más acorde con el de registrador implantable subcutáneo.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. José Carlos Guisado del Toro, director del hospital, por su apoyo constante a la investigación y facilitación del trabajo diario.

BIBLIOGRAFÍA

- Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982; 73: 15-23.
- Kapoor WN. Syncope in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 426-436.
- Eagle KA, Black HR, Cook EF, Goldman L. Evaluation of prognostic classifications for patients with syncope. *Am J Med* 1985; 79: 455-460.
- Martin GJ, Adams SL, Martin HG, Mathews J, Zull D, Scanlon PJ. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med* 1984; 13: 499-504.
- Krahn AD, Klein GJ, Norris C, Yee R. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing. *Circulation* 1995; 92: 1819-1824.
- Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. *Circulation* 1999; 99: 406-410.
- Kapoor WN, Karpf M, Weiland S, Peterson JR, Levey GS. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983; 309: 197-207.

- Gibson TC, Hertzman MR. Diagnostic efficacy of 24 hour electrocardiographic monitoring for syncope. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1013-1017.
- Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lernann BB et al. ACC Expert Consensus Document. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 263-275.
- Manolis AS, Linzer M, Salem D, Estes NAM. Syncope: current diagnostic evaluation and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 850-863.
- Kapoor WN. Evaluation and management of the patient with syncope. *JAMA* 1992; 268: 2553-2560.
- Klein GJ, Gersh BJ, Yee R. Electrophysiologic testing: the final court of appeal for diagnosis of syncope? *Circulation* 1995; 92: 1332-1335.
- Di Marco JP, Garan H, Harthorne JW, Ruskin JN. Intracardiac electrophysiologic techniques in recurrent syncope of unknown cause. *Ann Intern Med* 1981; 95: 542-548.
- Sra JS, Anderson AJ, Sheikh SH, Avital B, Tchou PJ, Troup PJ et al. Unexplained syncope evaluated by electrophysiologic studies and head-up tilt testing. *Ann Intern Med* 1991; 114: 1013-1019.
- Sharma AD, Klein GJ, Milstein S, Prystowsky EN, Zipes DP, Barnett H et al. Diagnostic assessment of recurrent syncope. *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1984; 7: 749-759.
- Gulamhusein S, Naccarelli GV, Ko PT, Prystowsky EN, Zipes DP, Barnett HJ et al. Value and limitations of clinical electrophysiologic study in assessment of patients with unexplained syncope. *Am J Med* 1982; 73: 700-705.
- Linzer M, Pritchett ELC, Pontinen M, McCarthy E, Divine GW. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990; 66: 214-219.
- Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen MY, Chen HC, Hansen R et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989; 320: 346-351.
- Murdock C, Klein GJ, Yee R. Feasibility of long term electrocardiographic monitoring with an implanted device for syncope diagnosis. *PACE* 1990; 13: 1374-1378.
- Vardas PE. From the Einthoven galvanometer to the implantable loop recorder: revelations in store. *PACE* 2000; 23: 1453-1455.
- Leitch J, Klein GJ, Yee R, Lee B, Kallok M, Combs W et al. Feasibility of an implantable arrhythmia monitor. *PACE* 1992; 15: 2232-2235.
- Seidl K, Hauer B, Jung W, Andresen D, Kuck KH, Simonsen E et al. Initial experience with a new diagnostic tool for patients with recurrent unexplained syncope: the minimally implantable loop recorder [resumen]. *Eur Heart J* 1998; 19: 367.
- Krahn A, Klein G, Norris C, Yee R, Lee B, Combs W et al. The etiology of syncope in patients with negative non-invasive testing: final results from a pilot study with an insertable loop recorder [resumen]. *PACE* 1997; 20: 1077.
- Krahn AD, Klein G, Yee R, Norris C. The etiology of syncope in patients with negative non-invasive and invasive testing: final results from a pilot study with an implantable loop recorder. *Am J Cardiol* 1998; 82: 117-119.
- Krahn AD, Klein G, Yee R, Norris C. Maturation of the sensed electrogram amplitude over time in a new subcutaneous implantable loop recorder. *PACE* 1997; 20: 1686-1690.
- Rodríguez García J, Coma Sanmartín R, Sánchez Sánchez V, Esteve Alderete JJ. El Holter implantable subcutáneo. Un nuevo instrumento para el diagnóstico del síncope de origen indeterminado. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 502-505.
- Belchi Navarro J, Quesada Dorador A, Atienza Fernández F, Villalba Caballero SJ, Roda Nicolas J, De Velasco Rami JA. Syncope and a negative electrophysiological study. The usefulness of an implantable Holter monitor for the diagnosis of ventricular arrhythmias. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 1151-1153.
- Paylos JM, De la Vega EM, Ferreiro C, Berrio C, Guisado JC. Valor diagnóstico del registrador implantable subcutáneo en pa-

- cientes con síncope recurrente y «Tilt-Test» y estudio electrofisiológico negativo [resumen]. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 5): 171.
29. Calkins H, Byrne M, El-Atassi R, Kalbfleisch S, Langberg JJ, Morady F. The economic burden of unrecognized vasodepressor syncope. *Am J Med* 1993; 95: 473-479.
 30. Kapoor W, Karpf M, Maher Y, Miller RA, Levey GS. Syncope of unknown origin: the need for a more cost-effective approach to its diagnosis evaluation. *JAMA* 1982; 247: 2687-2691.
 31. Rosen KM, Dhingra RC, Denes P. Limitations of sinus node function testing in patients with known or suspected sinus node disease. En: Bonke FIM, editor. *The sinus node*. La Haya: Martinus Nijhoff Medical Division, 1978; 89-102.
 32. Roy D, Waxman HL, Kienzle MG, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME et al. Clinical characteristics and long term follow-up in 119 survivors of cardiac arrest: relation to inducibility at electrophysiologic testing. *Am J Cardiol* 1983; 52: 969-974.
 33. Ruskin JN, Garan H, Dimarco JP. Out of hospital cardiac arrest: electrophysiologic observations and selection of long-term antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* 1980; 303: 607-613.
 34. Benito FC. Ventricular tachycardia inducible in a patient with recurrent syncope after Senning operation. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 998-1000.
 35. González Rebollo JM, Hernández Madrid A, García A, García de Castro A, Mejías A, Moro C. Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in a patient with the Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 755-757.
 36. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and Sudden Cardiac death: a distinct and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
 37. Brugada J, Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST elevation, and Sudden Cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 325-331.
 38. Holter NJ. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science* 1961; 134: 1214-1220.