

Editorial

La estimulación eléctrica programada para la predicción del riesgo en pacientes con síndrome de Brugada: ¿tiempo de cierre?



Programmed Electrophysiological Stimulation for Risk Prediction in Patients with Brugada Syndrome: Closing Time?

Andrea Mazzanti^{a,b,c,d}, Alessandro Trancuccio^{a,b,d} y Silvia G. Priori^{a,b,c,d,*}^a Department of Molecular Cardiology, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia, Italia^b Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italia^c European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN Guard-Heart)^d Department of Molecular Cardiology, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 31 de enero de 2022

INTRODUCCIÓN

En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Rodríguez-Mañero et al.¹ presentan su experiencia en la validación de 3 puntuaciones multiparamétricas diferentes propuestas a lo largo de la última década para ayudar a predecir el riesgo de muerte súbita cardiaca (MSC)^{2–4} en pacientes con síndrome de Brugada (SBr). La población de esta cohorte retrospectiva multicéntrica la formaron 831 pacientes con SBr de los que se llevó a cabo un estudio electrofisiológico (EFS) con estimulación eléctrica programada (EEP) y un seguimiento clínico durante una media de 10 años.

El hallazgo clave del estudio fue que las 3 puntuaciones tenían una capacidad predictiva solo moderada, principalmente al aplicarlas a pacientes asintomáticos¹. Los resultados obtenidos tienen interés, ya que el uso de desfibriladores automáticos implantables (DAI) continúa siendo la única opción para proteger a los pacientes con SBr que presentan un riesgo de MSC «suficientemente alto». Sin embargo, la decisión de implantar un DAI debe ponderarse cuidadosamente, ya que no está exenta de consecuencias.

UNA EVALUACIÓN ACTUALIZADA DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA CARDIACA DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE BRUGADA

Antes de abordar el problema de la estratificación del riesgo, es necesario evaluar de manera crítica el riesgo actual de MSC de los pacientes con SBr. La letalidad percibida de este trastorno se basa en los primeros informes que datan de la década de los noventa, cuando el SBr se consideraba un trastorno raro, con una tasa de arritmias mortales extraordinariamente elevada, que se calculaba que se aproximaba al 30% a los 3 años⁵. Tal como era de prever, al describir una nueva entidad clínica, una gran proporción de las primeras cohortes incluía a pacientes con el fenotipo clínico más grave (pacientes que habían sobrevivido a una parada cardiaca)¹, con lo que se sobrestimaba el riesgo real.

En las 2 décadas siguientes, el SBr ha pasado a ser un trastorno frecuente, con una prevalencia actual estimada de 1/1.000⁶, y al mismo tiempo la tasa de

eventos asociados con la enfermedad se ha reducido de forma manifiesta. En la actualidad, las cohortes de mayor tamaño indican un riesgo de arritmias ventriculares claramente por debajo del 1% al año en los pacientes asintomáticos^{3,7–9}. En concordancia con esta tendencia, Rodríguez-Mañero et al. observaron una tasa anual de aproximadamente el 0,6% en su población heterogénea, que incluía a pacientes que habían sobrevivido a una parada cardiaca, pacientes con síncope y pacientes asintomáticos¹. En este último grupo, los autores refieren 21 eventos de arritmia en 677 pacientes después de 10 años de seguimiento, lo cual implica una estimación de la incidencia de eventos arrítmicos en el SBr asintomático del 0,3% al año. Recientemente, Probst et al.¹⁰ han presentado unos resultados comparables en 1.613 pacientes franceses con SBr incluidos prospectivamente en su estudio entre 1993 y 2016. En este registro multicéntrico de un tamaño considerable, la tasa anual de eventos en los pacientes asintomáticos osciló entre el 0,3 y el 0,6% por lo que respecta a electrocardiograma (ECG) de tipo 1 inducido por medicación o espontáneo respectivamente¹⁰.

Los resultados de Rodríguez-Mañero et al. tienen importancia clínica, ya que entre los autores se encuentran médicos expertos que han descrito tasas de eventos significativamente superiores en el pasado⁷: en consecuencia, se debe suponer que el fenómeno descrito no es una anomalía estadística, sino que, por el contrario, implica que incluso en centros muy especializados que tratan a pacientes con afecciones más graves la tasa de eventos del SBr hoy es muy inferior a lo que inicialmente se había descrito.

Además, al evaluar los datos de supervivencia, se debe reconocer la imprecisión que tiene la estimación de los eventos raros (los que se producen con una frecuencia < 1% al año), como es el caso de la incidencia de la parada cardiaca en los pacientes con SBr, salvo que se disponga de cohortes de un mínimo de 1.000 pacientes¹¹. Aunque hay que reconocer que se debe dejar de considerar fiables las estimaciones basadas en series de menor tamaño, felicitamos a Rodríguez-Mañero et al. por haber obtenido datos de un grupo grande de pacientes que pone de relieve que las observaciones a largo plazo son esenciales para comprender el SBr, ya que un 90% de los eventos de arritmia se produjeron más de 4 años después del inicio del seguimiento¹.

La visión actualizada y más realista del peligro real asociado con el SBr debe formar parte de una comunicación franca con los pacientes que, lamentablemente, a menudo siguen teniendo ideas desfasadas sobre la magnitud del riesgo que el trastorno conlleva. Es importante señalar que los médicos deben tener en cuenta y comentar otras causas de muerte en competencia, cuyas prevalencia y relevancia son cada vez mayores a medida que avanza la edad. Por ejemplo, después de la cuarta década de la vida, la enfermedad coronaria pasa a ser progresivamente más significativa como causa de MSC, y supone hasta tres cuartas partes del total de muertes súbitas¹². A la vista de ello, las medidas destinadas a corregir

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.07.006>

* Autor para correspondencia: Molecular Cardiology, IRCCS ICS Maugeri, Via Maugeri 10, 27100 Pavia, Italia.

Correo electrónico: silvia.priori@icsmaugeri.it (S.G. Priori).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.030>

0300-8932/© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

factores de riesgo de la enfermedad coronaria modificables, como la hipertensión, la diabetes mellitus y el tabaquismo, pueden resultar más útiles para salvar vidas que centrarse en el SBr. Conscientes de este problema, Rodríguez-Mañero et al. incluyeron acertadamente las causas de muerte en competencia en su análisis de la supervivencia de los pacientes con SBr¹.

EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL SÍNDROME DE BRUGADA: A CADA CUAL LO SUYO

La evaluación correcta de los diversos instrumentos de que disponemos para la estratificación del riesgo de los pacientes con SBr requiere algunas reflexiones introductorias, ya que no todos los pacientes son iguales.

Los pacientes que han sobrevivido a una parada cardíaca representan un pequeño subgrupo de pacientes que posiblemente sean los que plantean menos dificultades para la estratificación del riesgo. Con un riesgo de recurrencia de la fibrilación ventricular que supera el 10% al año en la mayor parte de las series publicadas^{7,13}, estos pacientes constituyen un grupo de candidatos naturales al implante de un DAI⁶. Este concepto se ha visto respaldado por los resultados del estudio de Rodríguez-Mañero et al., ya que estos autores incluyeron en su cohorte solo a un 3% de pacientes que habían sobrevivido a una parada cardíaca, que a pesar de ello sufrieron más del 20% del total de los eventos registrados durante el seguimiento. Es de destacar que la decisión de incluir a pacientes en alto riesgo en su estudio podría haber llevado a la introducción de un sesgo y la modificación del rendimiento de las puntuaciones de riesgo. Esto último queda corroborado por los análisis de sensibilidad en pacientes asintomáticos, que mostraron una disminución de la capacidad predictiva de los modelos. Pero, por otro lado, la inclusión de pacientes que habían sobrevivido a una parada cardíaca aporta una perspectiva conceptual esencial respecto a los límites de la EEP para la evaluación del riesgo en el SBr. Es de destacar que la observación de que los antecedentes de parada cardíaca no se correlacionaron con un aumento significativo de la propensión a la inducibilidad constituye un humilde recordatorio de la complejidad biológica del sustrato arritmico en el SBr, que la EEP no puede reproducir de manera fidedigna.

En los pacientes para quienes se plantea la prevención primaria de la MSC, tanto nosotros como otros autores hemos puesto de manifiesto que los antecedentes de episodios de síncope están ligados de manera uniforme a una peor evolución, sobre todo cuando los pacientes manifiestan también un patrón de ECG de tipo 1 espontáneo^{7,14}. La coexistencia de estos factores aumenta sustancialmente el riesgo de arritmias con peligro para la vida, y las guías vigentes indican que debe considerarse el implante de un DAI sin mayor evaluación del riesgo⁶. Los resultados de Rodríguez-Mañero et al. respaldan este punto de vista ampliamente compartido, ya que los antecedentes de síncope constituyen también un factor predictivo decisivo en su cohorte de validación¹.

Por último, la mayoría de los pacientes con SBr empiezan a recibir asistencia médica después de un hallazgo incidental de un patrón de ECG de tipo 1 y sin haber experimentado síntomas. En este contexto, la evidencia existente respalda que la presencia aislada de un patrón de ECG de tipo 1 inducido por medicamentos generalmente no requiere ninguna otra intervención, más allá de una vigilancia clínica periódica, debido a la baja prevalencia esperada de MSC. En consecuencia, solo 2/184 individuos (1%) de este grupo (los que presentaban una puntuación de Delise = 0) de la cohorte de Rodríguez-Mañero et al. presentaron un evento de arritmia durante un seguimiento de 10 años. Resulta difícil prever qué factores adicionales podrían justificar el implante sistemático de DAI en estos pacientes. En este contexto, podría ponerse en duda también la utilidad clínica del EFS, ya que, con una alta tasa de inducibilidad de hasta el 33%, conduce a un exceso de implantes de DAI, con el consiguiente y conocido riesgo de complicaciones y una utilidad esperada baja.

En vez de esto, la mejora de la evaluación del riesgo constituye una necesidad acuciante para los pacientes asintomáticos en los que se ha documentado un patrón de ECG de tipo 1 espontáneo. Aunque se produce un aumento del riesgo de arritmia en comparación con lo observado con este patrón cuando lo induce un fármaco, este simple parámetro del ECG por sí solo no basta para identificar a pacientes con una carga de riesgo que haga siempre necesario el implante de un DAI. En esta situación hay otros parámetros no invasivos o invasivos que pueden ser útiles para mejorar la estratificación del riesgo, como son la inducibilidad de una taquicardia ventricular polimórfica o una fibrilación ventricular en la EEP.

¿LAS PUNTUACIONES MULTIPARAMÉTRICAS SON EL INSTRUMENTO APROPIADO PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE BRUGADA?

La mayor parte de los índices pronósticos que se recomiendan para los pacientes con SBr, ya sea solos o combinados en puntuaciones de riesgo, proceden de experiencias de un solo centro y no han sido validadas en cohortes grandes independientes. El trabajo de Rodríguez-Mañero et al. tiene profundas consecuencias clínicas, ya que aborda la difícil tarea de evaluar el rendimiento de las 3 puntuaciones propuestas durante la última década para estratificar el riesgo arritmico en los pacientes con SBr, lo cual constituye un paso clave en el camino hacia su uso clínico generalizado.

La primera puntuación fue propuesta por Delise et al.² en 2011 para proporcionar un instrumento de estratificación del riesgo fácil de utilizar. Además de la inducibilidad de fibrilación ventricular durante la EEP, los parámetros considerados fueron un patrón de ECG de tipo 1 espontáneo, los antecedentes de síncope y los antecedentes familiares de MSC. Aunque elaboraron una puntuación pronóstica, los autores atribuyeron la misma importancia a cada uno de los parámetros, sin tener en cuenta el riesgo relativo asociado con cada uno de ellos, según un cálculo mediante análisis multivariable. En consecuencia, no es de extrañar que la puntuación mostrara una mala calibración en la cohorte de validación. Además, un análisis de sensibilidad hecho en pacientes asintomáticos de la cohorte de validación puso de manifiesto que esta puntuación no tenía capacidad predictiva por la pérdida de potencia debida a la eliminación de los datos no disponibles. En general, los resultados de la validación apuntan a una conclusión contraria al uso de la puntuación de Delise como herramienta clínica estándar para orientar el implante de un DAI.

La puntuación multiparamétrica de Shanghai se propuso en 2015, mediante el consenso de 17 expertos, para mejorar el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SBr⁴. Rodríguez-Mañero et al. intentaron validarla también con fines predictivos. Este sistema de puntos, que no incluye la EEP entre los factores considerados, clasifica como en «riesgo intermedio» a todos los pacientes con un ECG de tipo 1 espontáneo asintomáticos y sin antecedentes familiares de MSC (el mayor porcentaje de los pacientes con SBr). Por consiguiente, la puntuación no contribuye a la evaluación del riesgo en mayor medida que lo ya sabido durante décadas, y Rodríguez-Mañero et al. confirmaron que su valor predictivo es modereado. Es de destacar que dos tercios de los eventos registrados en su cohorte se produjeron en individuos clasificados como en riesgo «bajo» o «intermedio» según la puntuación de Shanghai, y por consiguiente sin indicación para implante de DAI. Recientemente, Probst et al.¹⁰ han publicado resultados igual de desalentadores sobre el rendimiento de la puntuación de Shanghai, ya que estos autores no pudieron «estratificar a los pacientes con riesgo intermedio». Teniendo en cuenta estos resultados, parece claro que este medio diagnóstico no debe usarse para la estratificación del riesgo, en especial en los pacientes asintomáticos con un patrón de tipo 1 espontáneo.

Por último, en 2017 Seira et al.³ desarrollaron una puntuación que combina los datos clínicos, genéticos/familiares y de EEP basándose en el estudio de 400 pacientes con SBr, y llevaron a cabo también una validación externa en otros 150 pacientes. Esta puntuación, concebida de manera más sólida que las otras 2 previas, mostró no obstante una capacidad de discriminación incompleta al ponerla a prueba en la cohorte de Rodríguez-Mañero et al.¹ y en especial en los pacientes asintomáticos (con un índice c de 0,69). Igual que en lo ya descrito, la consecuencia clínica del bajo poder predictivo de la puntuación llevó a que el 48% de los eventos arritmicos se produjeran en pacientes clasificados como en riesgo «bajo» (≤ 2). Tiene interés señalar que la evaluación de la puntuación de Seira basada en el número de estímulos extras (1 o 2 frente a 3) utilizados para realizar la EEP durante el estudio electrofisiológico no mejoró sustancialmente la predicción de los eventos. En el mismo sentido, Probst et al.¹⁰ y Chow et al.¹⁵ han presentado recientemente resultados similares sobre la dudosa utilidad clínica de la puntuación de Seira, con índices c de 0,59 y 0,58 respectivamente. En perfecta consonancia con los datos de Rodríguez-Mañero et al., el estudio francés señaló que el 48% de los eventos arritmicos se produjeron en pacientes clasificados por la puntuación como en riesgo bajo o intermedio¹⁰.

¿TIENE ALGÚN PAPEL EL USO DE LA EEP EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DEL SÍNDROME DE BRUGADA?

Los datos de Rodríguez-Mañero et al. ponen en duda la utilidad de las puntuaciones pronósticas en los pacientes con riesgo intermedio. Continúa

sin estar claro que el EFS sea un medio apropiado que ayude a los médicos a identificar a los pacientes a los que un DAI podría aportar beneficio.

En concordancia con nuestros datos, que muestran que los protocolos de EEP menos agresivos pueden resultar más útiles para predecir la arritmia en las personas con riesgo intermedio¹⁶, Rodríguez-Mañero et al. estratificaron la utilidad de la EEP según el número de estímulos extras utilizados (hasta 2 frente a hasta 3 estímulos extras). Los autores mostraron que la inducción con un menor número de estímulos extras se asociaba con un riesgo arritmico superior, pero que el número de estímulos extras utilizados no mejoraba de modo sustancial la capacidad de predicción de eventos que tenían las puntuaciones. Esta observación puede explicarse por el carácter multicéntrico del estudio de validación, puesto que diferentes centros adoptan diferentes protocolos de estimulación, tanto en número de estímulos extras aplicados como en indicaciones para la exploración y el lugar de estimulación. Estos factores pueden influir no solo en el porcentaje de pacientes inducibles y el número de dispositivos implantados, sino también en la utilidad clínica de la EEP por lo que respecta a su sensibilidad y especificidad.

Con independencia de la falta de resultados positivos, el trabajo de Rodríguez-Mañero et al. tiene interés porque resalta las limitaciones de la EEP que han persistido durante las últimas 2 décadas.

Según las series de casos más amplias disponibles, es probable que la sensibilidad actual de la EEP sea de alrededor del 60% cuando se usa un protocolo agresivo (hasta 3 estímulos extras) y se reduce a un 30% cuando se emplea un protocolo menos agresivo^{7,8,16,17}. Esto indica que un 40-70% de los pacientes con una parada cardíaca habían tenido una EEP negativa. Estos datos han sido confirmados por Rodríguez-Mañero et al., que describen una sensibilidad de la EEP de entre el 57% (3 estímulos extras) y el 32% (2 estímulos extras)¹.

En cambio, la especificidad de la EEP es de entre el 60 y el 80% (con hasta 3 y hasta 2 estímulos extras respectivamente), por lo que se implantará un DAI a al menos un 20% de los pacientes, pero no sufrirán eventos de arritmia en el seguimiento^{7,8,16,17}. Concordando con lo indicado por los datos previos, Rodríguez-Mañero et al. presentan una especificidad de entre el 69 y el 88% (con hasta 3 y hasta 2 estímulos extras respectivamente)¹.

Por último, hay un nuevo concepto introducido por Rodríguez-Mañero et al. que complica aún más el valor predictivo de la EEP: la dependencia temporal de su resultado. Según los resultados de estos autores, la capacidad predictiva de la EEP parece depender del tiempo, de tal manera que puede ser necesario volver a realizarla periódicamente¹.

CONCLUSIONES

La conclusión principal que se extrae del trabajo de Rodríguez-Mañero et al.¹ es la identificación del camino que seguir en el futuro para la estratificación del riesgo en el SBr, ya que las estrategias de estratificación del riesgo actuales son ineficaces en los pacientes para los que su necesidad clínica es máxima.

El siguiente avance provendrá de un estudio que se centre únicamente en los pacientes asintomáticos con un patrón de tipo 1 espontáneo, en los que abundan las incertidumbres y se da el contexto de mayor necesidad clínica. Teniendo en cuenta la baja tasa de eventos que se da en este subgrupo de pacientes, un estudio de este tipo tendrá que incluir a más de 1.000 pacientes y llevar a cabo un seguimiento prolongado para disponer de la potencia estadística suficiente para identificar factores pronósticos. Si un estudio de este tipo pretende evaluar la utilidad de la EEP, deberá diseñarse de tal forma que se empleen protocolos de EEP uniformes y variables de valoración uniformes para obtener conclusiones relevantes.

Mientras tanto, la estratificación del riesgo tendrá que basarse en el modelo tradicional, en especial el de los pacientes asintomáticos con un patrón de tipo 1 espontáneo. Los clínicos se basarán en su propia experiencia para identificar posibles señales de alarma entre los antecedentes

patológicos del propio paciente, los antecedentes familiares, los datos clínicos y la genética.

FINANCIACIÓN

Esquema de financiación de *Ricerca Corrente* del Ministerio de Salud de Italia concedido a S.G. Priori. Subvención de *Dipartimenti di Eccellenza* (2018–2022) del Ministerio de Investigación de Italia y la Universidad al Departamento de Medicina Molecular de la Universidad de Pavia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de intereses en relación con las cuestiones comentadas en el presente manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Mañero M, Baluja A, Hernández J, et al. Validation of multiparametric approaches for the prediction of sudden cardiac death in patients with Brugada syndrome and electrophysiological study. *Rev Esp Cardiol*. 2021. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.007>.
- Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J*. 2011;32:169–176.
- Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38:1756–1763.
- Kawada S, Morita H, Antzelevitch C, et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:724–730.
- 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;97:457–460.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36:2793–2867.
- Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121:635–643.
- Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, 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.
- Casado-Arroyo R, Berne P, Rao JY, et al. Long-Term Trends in Newly Diagnosed Brugada Syndrome: Implications for Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:614–623.
- Probst V, Goronflot T, Anys S, et al. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42:1687–1695.
- Dixon PM, Ellison AM, Gotelli NJ. Improving the Precision of Estimates of the Frequency of Rare Events. *Ecology*. 2005;86:1114–1123.
- Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015;116:1887–1906.
- Mazzanti A, Tenuta E, Marino M, et al. Efficacy and Limitations of Quinidine in Patients With Brugada Syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2019;12:e007143.
- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002;105:1342–1347.
- Chow J-J, Leong KMW, Yazdani M, et al. A Multicenter External Validation of a Score Model to Predict Risk of Events in Patients With Brugada Syndrome. *Am J Cardiol*. 2021;160:53–59.
- Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, et al. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*. 2016;133:622–630.
- Kusumoto FM, Bailey KR, Chaouki AS, et al. Systematic Review for the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline 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 on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1653–1676.