

Asociación entre cambios dinámicos del segmento ST y variables clínicas de riesgo en el síndrome de Brugada

Association between dynamic ST-segment changes and clinical risk factors in Brugada syndrome

RUIZ CANO M.^a J., ARRIBAS F., MERINO LLORENS J. L., BRUGADA J., GARCÍA ALBEROLA A., LÓPEZ-GIL M., SALGUERO BODES R., SÁENZ DE LA CALZADA C.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio se dirige a analizar el valor de la monitorización ambulatoria con Holter de 12 derivaciones y establecer la posible relación entre los cambios dinámicos de segmento ST y el perfil clínico de los pacientes con síndrome de Brugada.

Métodos: Se estudiaron 21 pacientes y 25 de sus familiares de primer grado sin la enfermedad. Se realizó un registro electrocardiográfico de 12 derivaciones durante 24 horas para analizar, latido a latido, el nivel del segmento ST a 40, 60 y 80 ms de distancia del punto J. Se determinaron los eventos ST (elevaciones espontáneas transitorias del segmento ST).

Resultados: La medición del segmento ST a 60 ms de J fue el punto de medida donde se registran un mayor número de eventos y presentó el mayor valor predictivo para determinar eventos ST. El 60% de los pacientes presentaron episodios de elevación transitoria del segmento ST.

Encontramos relación entre la aparición de eventos ST en el Holter y la presencia de un ECG basal anormal al diagnóstico. También, entre la aparición de eventos ST a 60 ms del punto J y el tipo de morfología del ECG basal.

Los eventos ST fueron más frecuentes en los pacientes varones.

Conclusiones: El Holter ambulatorio de 12 derivaciones podría servir como una herramienta complementaria para el diagnóstico electrocardiográfico de los pacientes con sospecha de la enfermedad. Estos cambios transitorios del segmento ST se relacionan con el sexo de los pacientes y el tipo de ECG al diagnóstico.

Los hallazgos de este estudio permiten validar la medición del segmento ST a 60 ms del punto J como el punto donde se observan mayor número de eventos ST, con un elevado valor predictivo.

Palabras clave: Monitorización Holter, muerte súbita, factores de riesgo, fibrilación, electrocardiografía.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to determine the value of 12 lead ECG Holter monitoring during usual daily life to assess spontaneous changes of ST-segment elevation and its relation with clinical profile in Brugada syndrome.

Methods: 21 patients and 25 non-affected first degree relatives were included. A 24-hour digital Holter ECG with 12 leads was recorded during daily life. Beat to beat ST level at 40, 60 and 80 ms after J point was analyzed. Episodes of spontaneous augmentation of ST level (ST episodes) were assessed.

Results: ST-segment level at 60 ms after J point showed the highest predicted value to assess transient changes of ST-segment elevation. 60% of patients showed transient episodes of absolute ST augmentation. Transient elevation of ST-segment was related to patients with abnormal ST at baseline.

We found a relationship between basal ECG-type ST and occurrence of absolute events at 60ms to J point.

Episodes of absolute ST-level augmentation occurred more frequently in men.

Conclusions: 12 lead ECG Holter monitoring may be a useful tool for electrocardiographic diagnosis of Brugada syndrome. Spontaneous augmentation of ST elevation is related to sex and ECG pattern at baseline.

ST-segment level at 60 ms after J point showed the highest predicted value to assess transient changes of ST-segment elevation.

Key words: Holter monitoring, sudden death, risk factors, fibrillation, electrocardiography.

Investigación Cardiovascular, 2006, 9: 19-36

Correspondencia / correspondence:

M. J. Ruiz Cano

Servicio de Cardiología. Hospital «12 de Octubre».
Ctra de Andalucía Km 5.400. 28041 Madrid

Este trabajo ha sido financiado con una
Ayuda a la Investigación Cardiovascular de
la FUNDACIÓN MAPFRE.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brugada define a un grupo de pacientes sin cardiopatía estructural manifiesta que presentan un elevado riesgo de muerte súbita (MS) por arritmias ventriculares polimorfas. Se caracteriza por la presencia en el ECG de un patrón consistente en supradesnivelación del segmento ST en las derivaciones de superficie V1-V3 y morfología de bloqueo incompleto de rama derecha (1-5).

La trascendencia clínica del diagnóstico se debe al riesgo de MS, cuyo único tratamiento validado en el momento actual es el implante de un desfibrilador (DAI) (6, 7).

A la hora de establecer el diagnóstico y determinar el pronóstico se tienen en cuenta diferentes variables clínicas y electrofisiológicas (8, 9). Se ha intentado estratificar el riesgo de MS de diferentes maneras, incluyendo protocolos de estimulación programada cuya utilidad está aún en debate (8-10). Se acepta de forma general el elevado riesgo arrítmico en la evolución de aquellos pacientes que debutan con MS ó síncope y el bajo riesgo de los pacientes sin síntomas que presentan basalmente un ECG normal ó dudoso sólo desenmascarado mediante fármacos bloqueantes de los canales de sodio (8, 9, 11). No obstante, la estratificación pronóstica basada en el ECG presenta serias limitaciones, ya que es sabido que el patrón electrocardiográfico es intermitente, pues puede sufrir variaciones morfológicas en un mismo paciente a lo largo de la evolución, incluso en el mismo día, y puede verse influido por eventos intercurrentes (12-17). Todavía se desconoce si la normalización transitoria del ECG puede dar información sobre la evolución ó se relaciona con alguna variable clínica implicada en el pronóstico (8). También existe escasa información sobre el valor de la monitorización electrocardiográfica durante un periodo de tiempo prolongado.

El objetivo principal del estudio es determinar el valor de la monitorización electrocardiográfica ambulatoria mediante HOLTER de 12 derivaciones en pacientes con Síndrome de Brugada y sus familiares de primer grado. Para ello, evaluamos los cambios dinámicos en el grado, ascenso del segmento ST del ECG durante la actividad diaria de los pacientes y su asociación con variables clínicas y otras variables electrocardiográficas de la monitorización con Holter.

INTRODUCTION

Brugada syndrome defines a group of patients without manifest structural heart disease that are at a high risk of sudden death (SD) due to polymorphic ventricular arrhythmias. The disorder is electrocardiographically characterized by the presence of ST-segment elevation in surface leads V1-V3, with incomplete right bundle block (1-5).

The clinical relevance of the diagnosis is attributable to the risk of SD, the only valid treatment at the present time being an implanted automatic defibrillator (IAD) (6, 7).

Different clinical and electrophysiological variables are taken into account on establishing the diagnosis and defining patient prognosis (8, 9). Attempts have been made to stratify the risk of SD in different ways, including programmed pacing protocols – the usefulness of which remains open to debate (8-10). A high risk of arrhythmia is generally accepted in the course of those patients that initially manifest with SD or syncope, while low risk has been defined for patients without symptoms that present a normal or questionable baseline ECG only unveiled by administering sodium channel blockers (8, 9, 11). However, prognostic stratification based on the ECG presents serious limitations, since the ECG pattern is known to be intermittent and may suffer morphological variations in one same patient in the course of the disease – and even within the same day. Intercurrent events may also exert an influence in this sense (12-17). It is not clear whether transient ECG normalization may yield information on the course of the disease or whether it is related to some clinical variable implicated in patient prognosis (8). Information is also lacking on the value of ECG monitoring over a prolonged period of time.

The primary objective of the present study is to determine the value of 12-lead ECG Holter monitoring in patients with Brugada syndrome and their first-degree relatives. To this effect we evaluated the dynamic changes in the degree of ST-segment elevation on the ECG during patient daily life activities, and their association to clinical and other electrophysiological variables of Holter monitoring.

MATERIAL Y MÉTODOS**Definiciones****1. Patrones electrocardiográficos (figura 1)**

El patrón de repolarización ha sido catalogado en tres diferentes grupos según su morfología (4):

- **ECG tipo 1 («coved type»)**

Ascenso del segmento ST ≥ 2 mV de morfología convexa seguida de una onda T negativa sin prácticamente línea isoelectrífica de separación.

- **ECG tipo 2 («saddle back»)**

Ascenso del segmento ST ≥ 2 mV en su porción inicial con morfología cóncava gradualmente descendente permaneciendo con ascenso > 1 mm en su parte final y seguido de onda T isodifásica ó positiva.

- **ECG tipo 3 («saddle back»)**

Ascenso del segmento ST < 1 mm seguido de onda T positiva.

2. Síndrome de Brugada

Se define ante la presencia de un ECG basal patológico tipo 1 en ausencia de cardiopatía estructural asociado con alguna de las siguientes variables clínicas (5):

- Antecedente de MS por fibrilación ventricular (FV) ó taquicardia ventricular polimorfa.
- Síncope.
- Historia familiar de MS.
- Asociación familiar de ECG tipo 1.
- Inducibilidad de arritmias ventriculares durante el estudio electrofisiológico (EEF).

Se debe considerar también el diagnóstico en aquellos pacientes con un ECG basal tipo 2 ó 3 con conversión a tipo 1 mediante una prueba farmacológica

MATERIAL AND METHODS**Definitions****1. ECG patterns (Figure 1)**

The repolarization pattern has been classified into three groups according to the observed morphology (4):

- ECG type 1 («coved type»)

ST-segment elevation ≥ 2 mV, of convex morphology followed by a negative T-wave practically without a separating isoelectric line.

- ECG type 2 («saddle back»)

ST-segment elevation ≥ 2 mV in its initial portion, with gradually descending concave morphology and an elevation > 1 mm in the final portion, followed by a isodiphase or positive T-wave.

- ECG type 3 («saddle back»)

ST-segment elevation < 1 mm, followed by a positive T-wave.

2. Brugada syndrome

The syndrome is defined by the presence of a pathological baseline ECG of type 1, in the absence of structural heart disease associated with some of the following clinical variables (5):

- History of SD due to ventricular fibrillation (VF) or polymorphic ventricular tachycardia.
- Syncope.
- Family history of SD.
- Familial association of ECG type 1.
- Inducibility of ventricular arrhythmias during the electrophysiological study (EPS).

Figura 1. Patrones electrocardiográficos del síndrome de Brugada.

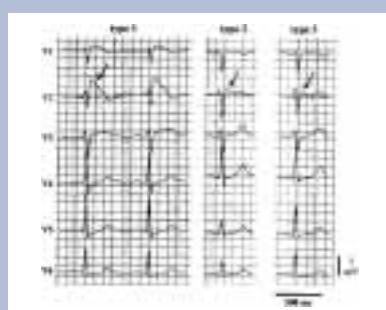


Figure 1. Electrocardiographic patterns of Brugada syndrome.

en los que se asocie alguna de las características clínicas antes descritas.

Los pacientes que presentan un ECG basal tipo 1 sin los criterios clínicos definidos deben catalogarse como un patrón electrocardiográfico de Brugada pero no como síndrome.

3. Inducibilidad durante el EEF

Cuando se induce alguna arritmia ventricular sostenida durante el estudio electrofisiológico con estimulación programada en dos localizaciones del ventrículo derecho usando hasta tres extraestímulos (intervalo de acoplamiento más corto de 200 ms) sobre dos LC de base (600 y 400 ms).

4. Test farmacológico con fármacos bloqueantes de canales de sodio

Se considera test positivo cuando se manifiesta un patrón electrocardiográfico tipo 1 tras la administración intravenosa de ajmalina (1mg/kg; 10mg/min), flecainida (2 mg/kg; max 150mg en 10 min) ó procainamida (10 mg/kg; 100mg/min).

Población de estudio

Se incluyeron 21 pacientes diagnosticados de síndrome de Brugada reclutados en cuatro hospitales españoles. El diagnóstico se realizó siguiendo unos criterios homogéneos en todos los centros. En todos los pacientes se descartó la presencia de cardiopatía estructural. Se excluyeron del estudio los pacientes con ritmo de marcapasos, tratamiento con fármacos antiarrítmicos ó bloqueo de rama estructurado.

También fueron estudiados 25 familiares de primer grado de los pacientes incluidos en el estudio. Ningún familiar había presentado síntoma alguno relacionado con el síndrome y todos ellos tenían un ECG normal.

Para la selección de enfermos y familiares no se tuvo en cuenta ningún criterio adicional de selección incluyendo a todos aquellos que aceptaron entrar en el estudio durante el periodo de muestreo. En dos de los hospitales se incluyó al 100% de los pacientes con este diagnóstico.

Diecisiete (17) pacientes eran varones (81%) con edad media de diagnóstico de 44,5 ±16,9 años (15-73)

The diagnosis should also be considered in patients with baseline ECG type 2 or 3, with conversion to type 1 through pharmacological testing, in which some of the aforementioned clinical characteristics are also present.

Patients presenting a baseline ECG of type 1 without the commented clinical criteria should be classified as presenting a Brugada ECG pattern, though without the actual clinical syndrome.

3. Inducibility during EPS

When some sustained ventricular arrhythmia is induced during the electrophysiological study with programmed pacing at two locations of the right ventricle, using up to three extrastimuli (coupling interval shorter than 200 ms) over two baseline cycle lengths (600 and 400 ms).

4. Pharmacological testing with sodium channel blockers

A positive test is considered when a type 1 ECG pattern is recorded following the intravenous administration of ajmaline (1 mg/kg; 10 mg/min), flecainide (2 mg/kg; max 150 mg in 10 min) or procainamide (10 mg/kg; 100 mg/min).

Study population

The study comprised 21 patients diagnosed with Brugada syndrome and recruited in four Spanish hospitals. The diagnosis was based on homogeneous criteria in all centers. The presence of structural heart disease was ruled out in all patients. Patients with pacemaker rhythm were excluded from the study, as were those receiving antiarrhythmic drugs or those presenting structured bundle block.

The study also included 25 first-degree relatives of the patients enrolled in the study. None of these relatives had developed symptoms related with the syndrome, and all presented a normal ECG.

No additional screening criterion was applied for the inclusion of patients and relatives – all patients willing to enter the study during the sampling period being included. In two hospitals 100% of the patients with this diagnosis were included.

y edad media al realizar el Holter de $46,9 \pm 16,8$ años (22-77). A todos los pacientes se les realizó un estudio electrofisiológico (EEF) y todas las pruebas farmacológicas con bloqueantes de los canales de sodio realizadas fueron positivas (realizado en 15 pacientes). La distribución del resto de variables clínicas de los pacientes estudiados queda descrita en la tabla I.

Recogida de datos

Para la recogida de datos clínicos y del Holter se remitió a los centros participantes un formulario, una hoja de consentimiento informado para los pacientes y familiares y una o varias grabadoras de Holter de 12 derivaciones, con lector modelo Cardioscan II y grabadora Compact flash card con capacidad de 128 MB de memoria (registro digital) modelo dms 300-12. Los registros fueron almacenados en soporte magnético para su análisis sin conocimiento de las características clínicas del paciente. Los datos recogidos se analizaron de forma centralizada en la Unidad de Arritmias del «Hospital 12 de Octubre» de Madrid y se implementaron en el paquete estadístico SPSS 12.0 para su estudio posterior.

Seventeen (17) patients were males (81%), with a mean age at the time of diagnosis and at Holter recording of 44.5 ± 16.9 years (range 15-73) and 46.9 ± 16.8 years (22-77), respectively. All patients were subjected to electrophysiological study (EPS), and all the pharmacological tests with sodium channel blockers proved positive (testing being carried out in 15 patients). The distribution of the rest of clinical variables of the included patients is reported in Table I.

Data collection

For clinical and Holter data collection, the participating centers received a form, an informed consent form for the patients and relatives, and one or more 12-lead Holter recorders with a Cardioscan II reader and Compact flash card (memory 128 Mb, digital recording; model dms 300-12). The recordings were stored on magnetic tape for posterior analysis, with blinding to the clinical characteristics of the patient. The data thus collected were subjected to centralized processing in the Arrhythmias Unit of Doce de Octubre Hospital (Madrid, Spain), with application of the SPSS version 12.0 statistical package throughout.

TABLA I. Variables clínicas de los pacientes incluidos.

TABLE I. Clinical variables of the patients.

Variables clínicas		Frecuencia Frequency	Clinical variables	
Forma de presentación	Familiar	5 (24%)	Familiar	<i>Form of presentation</i>
	Aislada	14 (67%)	Isolated	
	Desconocida	2 (10%)	Unknown	
	MS	2 (10%)	SD	
Síntomas al diagnóstico	Síncope	11 (52%)	Syncope	<i>Symptoms at diagnosis</i>
	Asintomático	8 (38%)	Asymptomatic	
	Tipo 1	6 (29%)	Type 1	
	Tipo 2	7 (33%)	Type 2	
ECG basal	Tipo 3	4 (19%)	Type 3	<i>Baseline ECG</i>
	Normal	4 (19%)	Normal	
		16 (76%)		
Portadores de DAI				<i>IAD carrier</i>
Inducibilidad EEF		14 (67%)		<i>Inducibility EPS</i>

Análisis del registro Holter

Se realizó en todos los individuos un registro HOLTER ambulatorio de 12 derivaciones durante 24 horas analizando de forma cualitativa y cuantitativa automatizada las variaciones dinámicas latido a latido del segmento ST en precordiales derechas (V1 a V3) a 40, 60 y 80 ms de distancia del punto J. La localización del punto J se estableció (corrigió) de forma manual en una derivación distinta de las precordiales V1-V3 objeto de análisis, ya que en éstas, la localización de este punto puede verse dificultada por las alteraciones del segmento ST. Todos los eventos ST se comprobaron de forma visual y se rechazaron para el análisis aquellos eventos que se producían tras un cambio brusco del eje del complejo QRS, ya que pudiera estar relacionado con un cambio postural del paciente.

Definiciones de las variables Holter:

- **Evento ST:** episodio de ascenso del segmento ST mayor ó igual de 2mV.
Se determinó el número de episodios por paciente y la duración de cada uno de ellos.
 - Evento ST absoluto:* episodio de ascenso del segmento ST mayor ó igual de 2mV con respecto a la línea de base.
 - Evento ST delta:* episodio de ascenso del segmento ST mayor ó igual de 2mV con respecto al nivel del segmento ST en el ECG basal del paciente.

Por la definición de las variables evento ST absoluto y evento ST delta, todo evento considerado como delta entra también en la categoría de evento ST absoluto siempre que el nivel del ST basal no sea negativo, esto último no se produjo en ninguno de los pacientes.

- **Ascenso máximo del ST en absoluto y delta:** Episodio de máximo ascenso del segmento ST. Durante este episodio se analizó la FC, hora y derivación del ECG donde se produjo y la duración del mismo.
- **Carga de eventos ST en absoluto y delta:** suma total del tiempo (en minutos) a lo largo de las 24 horas de monitorización que el registro ha permanecido en evento ST.

Mediante esta variable se determina no sólo la

Holter recording analysis

All individuals were subjected to 12-lead ECG Holter recording during 24 hours, with automatic qualitative and quantitative beat-by-beat analysis of the dynamic variations in ST-segment on right precordial leads (V1 to V3) 40, 60 and 80 ms after the J-point. The location of the J-point was established (corrected) manually using a lead different from the V1-V3 precordial leads used for analysis, since with the latter the location of the J-point may be complicated by the alterations in the ST-segment. All ST events were assessed visually, rejecting from the analysis those events occurring after a sudden change in the axis of the QRS complex, since this could be related to patient postural changes.

Definitions of the Holter variables:

- **ST event:** ST-segment elevation ≥ 2 mV. The number of episodes per patient was determined, along with the duration of each of them.
 - Absolute ST event:** ST-segment elevation ≥ 2 mV with respect to baseline.
 - Delta ST event:** ST-segment elevation ≥ 2 mV with respect to the ST-segment level on the baseline ECG tracing of the patient.

Regarding definition of the variables absolute ST event and delta ST event, all events considered to represent delta events were also included as absolute ST events provided the baseline ST level was not negative (a condition not seen in any of our patients).

- **Maximum absolute and delta ST-segment elevation:** Episode of maximum ST-segment elevation. During this episode, an analysis was made of the heart rate, time and ECG lead on which the episode was registered, and its duration.
- **Absolute and delta ST event load:** Sum of the total time (in minutes) during the 24-hour recording corresponding to ST events. This variable was used to determine not only

influencia del número de eventos diarios sino el tiempo que perduran.

Análisis estadístico

Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se comprobó la distribución normal tanto de las variables clínicas como las variables del Holter.

1. Estadística Descriptiva

Las variables cualitativas se resumen con la frecuencia absoluta (n) y la relativa en forma de porcentaje (%). Las variables cuantitativas se resumen mediante la media o la mediana como medida de tendencia central y la desviación típica y el rango como medidas de dispersión según corresponda respectivamente.

2. Estadística Univariante

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas nominales se empleó la prueba de «Chi-cuadrado» de Pearson, con la corrección de Yates o el test exacto de Fisher en los casos en los que fue necesario. Para las variables cuantitativas se empleó la prueba t de Student con corrección para varianzas no homogéneas si fuera necesario y Anova cuando comparamos más de dos categorías.

Mediante correlaciones bivariadas se estudio las relaciones entre variables cuantitativas (coeficiente r de Pearson).

Se consideró significación estadística cuando se alcanzó $p < 0.05$ y tendencia hacia la significación (dado el escaso número de pacientes incluidos en el estudio) los valores de p entre 0.05 y 0.15.

RESULTADOS

Características clínicas de los pacientes

De los 21 pacientes, uno no se incluyó para el estudio de las variables Holter por presentar bloqueo completo de rama derecha frecuencia dependiente al analizar el registro ambulatorio por lo que se incluyeron un total de 20 pacientes para el análisis de las variables electrocardiográficas ambulatorias.

Del análisis de las variables clínicas se desprende la

the influence of the number of daily events but also their duration.

Statistical analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify normal distribution of both the clinical variables and the Holter parameters.

1. Descriptive statistics

The qualitative variables were expressed as absolute frequencies (n) and as percentages (%). The quantitative variables were expressed as the mean or median value as central tendency measures, and as the standard deviation (s.d.) and range as dispersion measures, where applicable, respectively.

2. Univariate analysis

Evaluation of the association between nominal qualitative variables was carried out with the Pearson chi-square test with Yates correction or application of the Fisher exact test where necessary. In the case of quantitative variables, use was made of the Student t-test with correction for non-homogeneous variances where applicable, and analysis of variance (ANOVA) on comparing more than two categories.

Bivariate correlations were used to study the relations between quantitative variables (Pearson coefficient r).

Statistical significance was accepted for $p < 0.05$, while a tendency towards significance was considered for p-values between 0.05 and 0.15 (due to the limited number of patients included in the study).

RESULTS

Patient clinical characteristics

Of the 21 patients, one was not included in the study of the Holter variables due to the identification of frequency-dependent complete right bundle block on examining the tracing. Twenty patients were therefore finally included in the analysis of the ECG variables.

TABLA II. Relación entre el tipo de ECG basal, el sexo y la presencia de síntomas al diagnóstico.

TABLE II. Evolution Relationship among the type of baseline ECG, patient sex and the presence of symptoms at diagnosis.

ECG	Varones** Males**	MS* SD*	Síncope* Syncope*	Asintomático* Asymptomatic*	Inducibilidad* Inducibility*	DAI* IAD*	ECG
Tipo 1	6 (35%)	0	2 (18%)	4 (50%)	5 (36%)	5 (31%)	Type 1
Tipo 2	6 (35%)	1 (50%)	5 (46%)	1 (12.5%)	3 (21%)	5 (31%)	Type 2
Tipo 3	3 (18%)	0	1 (9%)	3 (37.5%)	2 (14%)	2 (13%)	Type 3
Normal	2 (12%)	1 (50%)	3 (27%)	0	4 (29%)	4 (25%)	Normal

* Distribución de tipos de ECG en cada grupo de síntomas al diagnóstico.

** % de varones en cada categoría de ECG.

* Distribution of ECG types in each group of symptoms at diagnosis.

** % of males in each ECG category.

existencia de una relación estadísticamente significativa entre el tipo de ECG basal y la presencia de síntomas (Tabla II), siendo el ECG basal tipo 1 más frecuente en pacientes sintomáticos ($p=0.01$). También existe tendencia hacia la significación estadística entre la inducibilidad de arritmias ventriculares durante el EEF y la presencia de ECG tipo 1 basal ($p=0.1$). Asimismo se observa una tendencia ($p=0.09$) a la relación entre la aparición de MS como síntoma al diagnóstico y las edades más jóvenes, aunque esto está limitado por el escaso número de pacientes con este síntoma al diagnóstico en nuestro estudio.

Eventos ST durante la monitorización

Ningún paciente presentó síntomas ni eventos arrítmicos durante la monitorización ni se registraron episodios de taquiarritmias supraventriculares ni ventriculares.

Ningún familiar de primer grado estudiado presentó eventos ST en el Holter.

Un importante número de pacientes presentó cambios dinámicos del segmento ST durante el registro ambulatorio (figura 2).

El 60% de los pacientes (12 p) presentaron eventos ST absolutos durante el registro de 24 horas y de ellos un 42% (5p) también tuvieron eventos delta.

Si realizamos un análisis por grupos de medida del evento (40, 60 y 80 ms del punto J), un 50% del total de pacientes presentaron eventos ST absolutos a 40 ms, a 60 ms y a 80 ms del punto J.

El 25% de los pacientes tuvieron eventos ST delta en alguna derivación, de modo que un 15% de casos

Analysis of the clinical variables revealed a statistically significant relation between the type of baseline ECG and the presence of symptoms (Table II), baseline ECG type 1 being more frequent in asymptomatic patients ($p=0.01$). A tendency towards statistical significance was also observed for the relationship between the inducibility of ventricular arrhythmias during EPS and the presence of baseline ECG type 1 ($p=0.1$). A tendency towards significance ($p=0.09$) was also recorded for the relation between the occurrence of SD as diagnostic symptom and younger patient age – though this finding was limited by the few patients with this particular symptom at diagnosis in our series.

ST events during monitoring

No patient presented arrhythmic events or symptoms during monitoring, and no supraventricular or ventricular tachyarrhythmias were recorded.

None of the studied first-degree relatives presented ST events in the Holter recording.

An important number of patients presented dynamic ST-segment changes during the recording (Figure 2).

Sixty percent of the patients (n=12) presented absolute ST events during the 24-hour recording, and 42% of these (n=5) also presented delta events.

On analyzing by event measurement groups (40, 60 and 80 ms after the J-point), 50% of the total patients presented absolute ST events 40 ms, 60 ms and 80 ms after the J-point.

Figura 2. Ejemplo de un paciente con cambios dinámicos del segmento ST en dos momentos del día durante el registro ambulatorio.**Figure 2.** Example of a patient with dynamic ST-segment changes at two timepoints during the day, in the course of recording.

presentaron eventos delta a 40 ms, un 20% a 60 ms y un 10% a 80 ms. (Tabla III).

La derivación del ECG en la que más eventos ST se describieron fue V2 con un 50% del total de los eventos ST registrados (figura 3).

La frecuencia cardiaca media durante el registro fue 74.4 ± 6 lpm (65-89). Durante los episodios de máxima elevación del segmento ST, la frecuencia cardiaca media siempre fue mayor de 60 lpm y menor de 100 lpm. No se encontró relación entre la frecuencia cardiaca y el resto de variables del registro analizadas. Tampoco entre la aparición de eventos máximos y las horas nocturnas; bien al contrario en más de un 80% de los casos los episodios de máxima elevación del segmento ST se produjeron en horas diurnas. El análisis de los eventos ST queda reflejado en la tabla IV.

Twenty-five percent of the patients presented Delta ST events on some lead: of these, 15% presented delta events after 40 ms, 20% after 60 ms, and 10% after 80 ms (Table III).

The ECG lead for which most ST events were recorded was the V2 lead, with 50% of the total ST events registered (Figure 3).

The mean heart rate during recording was 74.4 ± 6 bpm (range 65-89). During the episodes of maximum ST-segment elevation, the mean heart rate always exceeded 60 bpm, and was under 100 bpm. No relationship was found between heart rate and the rest of tracing variables analyzed, or between maximum events occurrence and the nocturnal hours. To the contrary, in over 80% of cases the episodes of maximum ST-segment elevation corresponded to

TABLA III. Porcentaje de pacientes con eventos ST en el Holter.
TABLE III. Percentage of patients with ST events in the Holter study.

Evento ST	General*	40 MS 40 SD	60 MS 60 SD	80 MS 80 SD	ST Event
Absoluto	12 (60%)	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)	Absolute
Delta	5 (25%)	3 (15%)	4 (20%)	2 (10%)	Delta

* Presencia de algún evento a 40, 60 u 80 ms del punto J.

* Presence of some event 40, 60 or 80 ms after the J-point.

Figura 3. Ejemplo de cambios dinámicos del segmento ST en derivación V2 a lo largo de 24 horas.

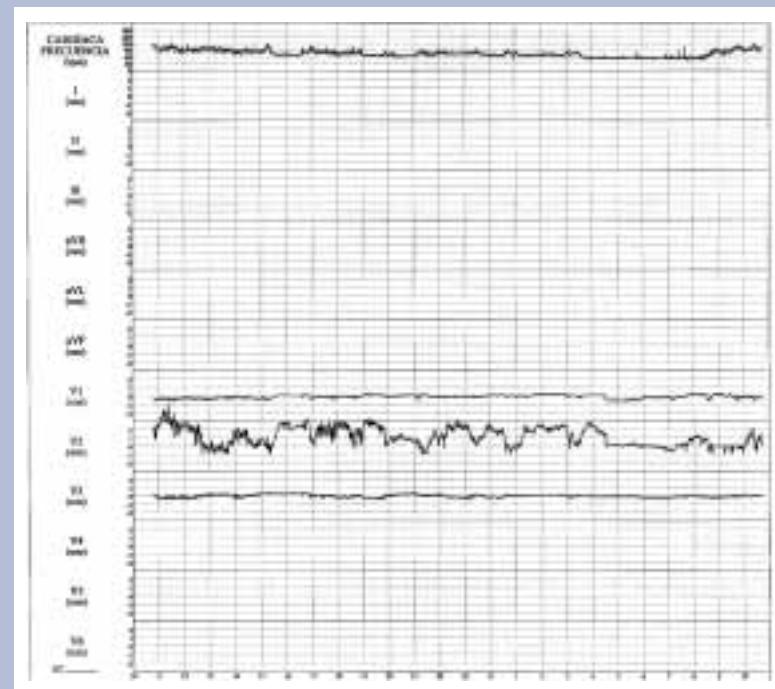


Figure 3. Example of dynamic ST-segment changes in lead V2 during the 24 hours of the day.

El análisis bivariado que compara las variables clínicas y las variables del Holter mostró relación entre la aparición de eventos ST y solamente dos variables clínicas: el sexo masculino y la presencia de un ECG basal anormal.

La relación entre la probabilidad de presentar eventos ST y el sexo masculino mostró una tendencia hacia la significación estadística en el grupo de eventos absolutos medidos tanto a 60 como a 80 ms del punto J con $p=0.08$. Para eventos absolutos a 40 ms y para eventos delta en los tres puntos de medida no se encontró relación significativa posiblemente por el escaso número de eventos en estos grupos. No se produjo ningún evento ST en el grupo de mujeres del estudio.

Los pacientes con ECG basal anormal tipo 1 y 2 tuvieron mayor probabilidad de presentar eventos ST en el Holter, ya que la presencia de un ECG anormal basal al diagnóstico determinó una mayor probabilidad de presentar eventos absolutos a 80 ms ($p<0.05$) y a 60 ms ($p=0.08$). Los pacientes con ECG basal normal no presentaron ningún evento ST durante la monitorización.

the diurnal hours. The analysis of the ST events is reported in Table IV.

The bivariate analysis comparing the clinical variables and Holter parameters showed a relationship between the occurrence of ST events and only two clinical variables: male sex and the presence of an abnormal baseline ECG.

The relationship between the probability of presenting ST events and male sex showed a tendency towards statistical significance in the absolute events group measured both 60 and 80 ms after the J-point ($p=0.08$). No significant relation was found for absolute events after 40 ms and for delta events at the three measurement points – possibly due to the few events recorded in these groups. No ST event was recorded in the women included in the study.

The patients with abnormal baseline ECG types 1 and 2 showed an increased probability of ST events in the Holter recording, since the presence of an abnormal baseline ECG at diagnosis determined a greater probability of absolute

También observamos una relación estadísticamente significativa entre el tipo de ECG basal y la aparición de eventos ST absolutos a 60 ms ($p<0.05$). Un 80% de los pacientes con ECG tipo 1 presentaron eventos ST absolutos a 60 ms así como un 70% de los pacientes con ECG tipo 2. Esta relación también mostró una tendencia hacia la significación en el grupo de medida de 80 ms absoluto ($p=0.1$) y en el grupo de eventos delta ($p=0.1$). Del total de eventos ST absolutos a 60 ms el 50% se produjo en los pacientes con ECG tipo 2 y el 40% en los pacientes con ECG tipo 1 (tabla V).

Si analizamos la frecuencia de aparición de eventos ST en el Holter y su relación con el nivel máximo de ascenso (evento ST máximo) y la carga de eventos ST encontramos una relación estadísticamente significativa (con una correlación positiva) entre el máximo ST absoluto alcanzado y la carga de eventos ST absolutos, tanto a 40, 60 como 80 ms ($p<0.05$). Esta relación también se cumple al correlacionar la duración del evento ST absoluto máximo y la carga de eventos ST para todos los puntos de medida ($p<0.05$).

events after 80 ms ($p<0.05$) and 60 ms ($p=0.08$). The patients with normal baseline ECG tracings showed no ST events during monitoring.

A statistically significant relationship was also observed between the type of baseline ECG and the occurrence of absolute ST events after 60 ms ($p<0.05$). Eighty percent of the patients with ECG type 1 presented absolute ST events after 60 ms, versus 70% of the patients with ECG type 2. This relationship likewise showed a tendency towards statistical significance in the absolute events group after 80 ms ($p=0.1$), and in the delta events group ($p=0.1$). Of the total absolute ST events after 60 ms, 50% were recorded in patients with ECG type 2, and 40% in patients with ECG type 1 (Table V).

On analyzing the frequency of occurrence of ST events in the Holter recording and their relation to maximum ST-segment elevation (maximum ST event) and the ST events burden, a statistically significant relationship (with positive correlation) was noted between maximum absolute ST and the absolute ST events burden after 40, 60 and 80 ms ($p<0.05$). This relationship also applied on

TABLA IV. Descripción del análisis de eventos ST en el Holter.
TABLE IV. Description of the analysis of ST events in the Holter study.

	Absoluto 40 <i>Absolute 40</i>	Delta 40 <i>Delta 40</i>	Absoluto 60 <i>Absolute 60</i>	Delta 60 <i>Delta 60</i>	Absoluto 80 <i>Absolute 80</i>	Delta 80 <i>Delta 80</i>
Número de eventos (mediana y rango) <i>Number of events (median and range)</i>	13,5 (1-99)	15 (7-34)	5,5 (1-60)	3 (1-36)	3 (1-37)	20 (5-36)
Carga de eventos ST (mediana y rango) minutos <i>ST events burden</i> (median and range) in minutes	125 (3-1250)	74 (20-536)	34 (1-1200)	6 (1-443)	17 (1-936)	133 (7-260)
Máx ST (media±DS) mV <i>Max ST (mean±s.d.) mV</i>	3,2±1,4	3,1±1	2,9±1,2	2,5±0,8	2,7±1	2,7±0,6
FC media durante el ST máximo (media± DS) <i>Mean HR during maximum ST</i> (mean±s.d.)	76± 10	80± 16	77± 17	85± 24	70± 8	67± 3
Duración del máx ST (mediana y rango) en minutos <i>Duration of max ST</i> (median and range) in minutes	16 (1-277)	3 (2-102)	3,5 (1-91)	4,5 (1-24)	2 (1-40)	37,5 (2-73)

TABLA V. Número de pacientes con eventos ST absolutos a 60 ms y 80 ms en relación al tipo de ECG basal al diagnóstico.

TABLE V. Number of patients with absolute ST events after 60 ms and 80 ms in relation to the type of baseline ECG at diagnosis.

ECG	Evento ABS 60/ABS Event 60			Evento ABS 80/ABS Event 80			
	Sí/Yes	No/No	Total/Total	Sí/Yes	No/No	Total/Total	ECG
Tipo 1	4	1	5	4	1	5	Type 1
Tipo 2	5	2	7	4	3	7	Type 2
Tipo 3	1	3	4	2	2	4	Type 3
Normal	0	4	4	0	4	4	Normal
Total	10	10	20	10	10	20	Total
	P=0.04			P=0.1			

Además encontramos una relación estadísticamente significativa en la aparición de eventos ST entre los distintos puntos de medida (a 40,60 y 80 ms) tanto absolutos ($p<0.001$) como delta ($p<0.05$) y una tendencia hacia la significación si comparamos los eventos absolutos con los delta. La determinación de los eventos ST a 60 ms del punto J es la que más eventos detecta y con un valor predictivo positivo mayor. El valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) a 60 ms respecto al resto de puntos de medida (40 ms y 80 ms) para eventos absolutos fue del 90%. Para eventos delta, el VPP a 60 ms respecto a 40 ms fue del 70% y el VPN del 88%. Para eventos delta a 60 ms respecto a 80 ms el VPP fue del 100% y el VPN del 89%.

DISCUSIÓN

Las características clínicas de nuestros pacientes permiten considerarlos, según los datos publicados en la literatura, un grupo de alto riesgo para eventos arrítmicos y MS en la evolución.

El patrón electrocardiográfico típico del síndrome de Brugada puede ser difícil de identificar en ciertos casos ya que es bien sabido que la presentación electrocardiográfica puede ser intermitente y estar influida por variaciones en el tono vagal, la acción de determinados fármacos ó la temperatura corporal (12-17). Uno de los hallazgos de nuestro estudio se centra en la alta frecuencia de variaciones de la morfología y el nivel de ascenso del segmento ST en los pacientes con síndrome de Brugada. Aquellos

correlating the duration of the maximum absolute ST event and the ST events burden for all the measurement points ($p<0.05$).

Furthermore, a statistically significant relationship was observed in the occurrence of ST events among the different measurement points (after 40, 60 and 80 ms) as regards both absolute ($p<0.001$) and delta events ($p<0.05$), with a tendency towards significance on comparing the absolute versus the delta events. Determination of the ST events 60 ms after the J-point detected the largest number of events, with a greater positive predictive value. The positive (PPV) and negative predictive value (NPV) after 60 ms versus the rest of measurement points (40 ms and 80 ms) for absolute events was 90%. For delta events, the PPV after 60 ms versus 40 ms was 70%, while the NPV was 88%. For delta events after 60 ms versus 80 ms, the PPV was 100% and the NPV 89%.

DISCUSSION

Based on the data published in the literature, the clinical characteristics of our patients define them as being at high risk of arrhythmic events and sudden death over time.

The typical ECG features of Brugada syndrome may be difficult to identify in certain cases, since it is known that the ECG presentation may be intermittent and can be influenced by variations in vagal tone, the action of certain drugs, or patient body temperature.12-17 One of the findings of

pacientes que basalmente presentan un ECG patológico (tipo 1 ó 2) tienen mayor probabilidad de presentar eventos ST en la monitorización ambulatoria con Holter de 12 derivaciones.

En el estudio de Priori et al (8), aquellos pacientes que habían debutado con síncope, presentaban un mayor riesgo arrítmico en la evolución si presentaban un ECG basal anormal (14% MS en la evolución) respecto a aquellos que debutaban con un ECG basal normal. De la misma manera tanto en el estudio de Brugada et al (9) como en el de Priori et al (8) el riesgo de los pacientes que estando asintomáticos presentaban un ECG basal anormal era mayor que el de aquellos en los que el patrón electrocardiográfico se desenmascaraba mediante bloqueantes de los canales de sodio. De estos datos se puede extraer que la presencia de un ECG basal patológico es un determinante de riesgo en la evolución. En nuestro estudio, son estos pacientes los que manifiestan mayores variaciones del segmento ST a lo largo del día. Este hallazgo reforzaría el valor de la monitorización con Holter de 12 derivaciones como herramienta complementaria para el diagnóstico ya que el ECG del diagnóstico podría haberse realizado en un momento en que el segmento ST fuera normal ó casi normal.

En este sentido, del análisis de la carga de eventos ST absolutos en el Holter (suma total del tiempo en que el registro ha permanecido con nivel ST ≥ 2 mm, tabla VI) se desprende que existen momentos a lo largo de un mismo día de la vida cotidiana de los enfermos con síndrome de Brugada en los que los pacientes con ECG basal diagnóstico no cumplirían criterios electrocardiográficos si se realizase el

our study refers to the high frequency of variations in the morphology and level of ST-segment elevation in patients with Brugada syndrome. Those subjects which at baseline present a pathological ECG (type 1 or 2) are more likely to present ST events during 12-lead Holter monitoring.

In a study published by Priori et al. (8), those patients that had initially manifested with syncope presented a greater risk of arrhythmia over time if they exhibited an abnormal baseline ECG (14% SD over time) versus those initially presenting a normal baseline ECG. Likewise, both Brugada et al. (9) and Priori et al. (8) found the risk among asymptomatic patients with an abnormal baseline ECG to be greater than in those individuals in which sodium channel blockers unveiled the ECG pattern. Based on these data, it can be concluded that the presence of a pathological baseline ECG tracing determines patient risk over time. In our study, these were the patients that showed greater ST-segment variations in the course of the day. This observation reinforces the value of 12-lead ECG Holter monitoring as a complementary tool for diagnosis, since in some cases the diagnostic ECG tracing may be obtained at a time when the ST-segment is normal or almost normal.

In this sense, from the analysis of the absolute ST events burden in the Holter recording (total sum of the time during which the tracing presented ST level ≥ 2 mm, Table VI), it is seen that there are moments during one same 24-hour period of daily life activities in Brugada syndrome

TABLA VI. Relación de la carga de eventos ST en el Holter con el tipo de ECG basal.

TABLE VI. Relation of ST event burden in the Holter study to the type of baseline ECG.

ECG	Carga 60* / Burden 60*	Carga 80** / Burden 80**	ECG
Tipo 1	64,5 (2-1203) / 64,5 (2-1203)	48 (1-936) / 48 (1-936)	Type 1
Tipo 2	37(1-258) / 37(1-258)	15,5 (2-116) / 15,5 (2-116)	Type 2
Tipo 3	8/8	3,5 (1-6) / 3,5 (1-6)	Type 3
Normal	0/0	0/0	Normal

* Carga (en minutos) de eventos ST absolutos a 60 ms. Valores de mediana y rango.

** Carga (en minutos) de eventos ST absolutos a 80 ms. Valores de mediana y rango.

* Absolute ST event burden (in minutes) after 60 ms. Values expressed as median and range.

**Absolute ST event burden (in minutes) after 80 ms. Values expressed as median and range.

ECG en ciertos momentos, así como que para pacientes con ECG basal dudoso en ciertos momentos del día el ECG sería diagnóstico (como se infiere de la carga de eventos ST en pacientes con ECG basal tipo 2 ó 3)

Los pacientes con ECG basal tipo 1 presentan la mayor parte del día un ECG diagnóstico (elevada carga de eventos ST en el Holter) pero es de destacar que durante algunos momentos del día el ECG sería dudoso con supradesnivel del ST por debajo de 2 mm. Los pacientes con ECG basal anómalo de otro tipo (2 ó 3) muestran una carga de eventos ST importante en los casos de ECG basal tipo 2 y poco frecuente (pero existente) en los pacientes con ECG basal tipo 3.

Los pacientes con ECG basal normal no presentaron eventos ST en el Holter pese a que todos ellos en nuestro estudio habían debutado con síntomas arrítmicos (MS ó síncope), eran inducibles en el estudio electrofisiológico y todos eran portadores de DAI.

Este hallazgo refuerza la experiencia clínica de la variabilidad temporal de la morfología electrocardiográfica en los pacientes con síndrome de Brugada. El criterio electrocardiográfico de 2mm de ascenso del segmento ST para el diagnóstico se cumpliría o no dependiendo del momento del día en que se realizara en ECG de superficie. La realización de un Holter ambulatorio de 12 derivaciones en los pacientes con un ECG dudoso podría ser una herramienta complementaria para el diagnóstico.

Nava S. et al¹⁸ realizaron un análisis del ECG de superficie en 164 pacientes con síndrome de Brugada como predictor de MS y VF (60% pacientes sintomáticos con un 40% de pacientes con MS ó VF). Analizaron el grado de elevación del punto J y del segmento ST en un 70% de pacientes con ECG tipo 1 y un 30% con ECG tipo 2. Un 24% de los pacientes tuvieron eventos clínicos recurrentes en la evolución. Concluyeron que el grado de elevación basal del segmento ST en V1 es un predictor independiente de riesgo de MS y de recurrencia de eventos. En nuestro estudio encontramos una excelente correlación entre el máximo ST absoluto alcanzado (y la duración de éste) y la carga de eventos absolutos. Esto indicaría que los pacientes con una mayor carga de eventos ST en el Holter también alcanzan unos supradesniveles dinámicos máximos del ST mayores y con una mayor duración de los mismos.

patients in which individuals with a diagnostic baseline ECG would fail to meet the ECG criteria for diagnosing the disease if recording were made at those timepoints. Likewise, for patients with questionable baseline ECG recordings, certain moments during the day would yield a diagnostic ECG (as is inferred from the ST events burden in patients with baseline ECG types 2 or 3).

The patients with baseline ECG type 1 present a diagnostic ECG for most of the day (high ST events burden in the Holter recording), though it should be pointed out that at certain times during the day the tracing would be questionable – with ST-segment elevations of less than 2 mm. The patients with an anomalous baseline ECG of another type (2 or 3) show important ST event burdens in the case of baseline ECG type 2, and infrequent (yet existing) events in the case of baseline ECG type 3.

The patients with a normal baseline ECG show no ST events in the Holter recording despite the fact that in our study these individuals initially manifested with arrhythmia (SD or syncope), were inducible in the electrophysiological study, and all carried an implanted automatic defibrillator (IAD).

This finding reinforces the clinical observation of time variability of ECG morphology in patients with Brugada syndrome. The ECG criterion of a 2 mm ST-segment elevation for establishing the diagnosis would or would not be satisfied, depending on the time of day at which the surface ECG recording is made. 12-lead Holter recording in patients with a questionable ECG tracing could constitute a complementary tool for establishing the diagnosis.

Nava et al.¹⁸ conducted an analysis of the surface ECG in 164 patients with Brugada syndrome as a predictor of SD and VF (60% asymptomatic patients with 40% of patients presenting SD or VF). They analyzed the degree of J-point and ST-segment elevation in 70% of patients with ECG type 1, and in 30% with ECG type 2. Twenty-four percent of the patients suffered recurrent clinical events over time. The authors concluded that the degree of baseline ST-segment elevation in lead V1 is an independent predictor of the risk of SD and of events recurrence. In our study an excellent correlation was found between the maximum

Nunca se había analizado previamente en la literatura qué distancia del punto J era la más adecuada para analizar las variaciones dinámicas del segmento ST en los pacientes con síndrome de Brugada. En nuestro estudio encontramos una relación estadísticamente significativa en la aparición de eventos ST entre los distintos puntos de medida tanto para eventos ST absolutos ($p<0.001$) como para eventos ST delta ($p<0.05$). Estos hallazgos permiten validar la medición del segmento ST a 60 ms del punto J como el punto de medida donde se registran un mayor número de eventos y que posee un mayor valor predictivo positivo para detectar eventos ST comparado con los demás puntos de medida.

En nuestro estudio se observa una relación significativa entre el sexo masculino y la probabilidad de presentar eventos ST en el Holter, pues no se produjo ningún evento ST en el grupo de mujeres del estudio. Aunque en el estudio de Brugada y cols (9) no se encontró que el sexo masculino fuera un predictor de riesgo arrítmico en la evolución en los pacientes sintomáticos, se encontró una mayor presencia de hombres en el grupo de riesgo que debutaba con síntoma de síncope ó MS ($p=0.002$).

En nuestro estudio la frecuencia cardíaca media durante los episodios de eventos ST máximos siempre fue mayor de 60 lpm y menor de 100 lpm. No se encontró relación entre la frecuencia cardíaca ó el ciclo circadiano y la aparición de eventos ST. En más de un 80% de los casos los episodios de máxima elevación del segmento ST se produjeron en horas diurnas. Estos datos están en consonancia con los hallazgos del estudio de Mizumaki K. et al (19) en donde se analiza la influencia del ritmo autonómico en la aparición de eventos en el Holter. En dicho estudio, pese a encontrar un relación entre la actividad vagal determinada mediante la variabilidad de frecuencia cardíaca y los eventos ST, ni el número de eventos ni el grado de elevación del ST fue mayor en horas nocturnas.

Es interesante resaltar que ninguno de los familiares estudiados presentó eventos ST en el Holter de 24 horas. Dado que el grupo de familiares y de pacientes era homogéneo en edad, se consideró al grupo de los 25 familiares estudiados como grupo de población normal (asintomático con ECG normal) en la que se podría establecer la fiabilidad de las medidas, así como las posibles variaciones

absolute ST reached (and its duration) and the absolute events burden. This would indicate that patients with a greater ST events burden in the Holter study would also reach greater and longer-lasting maximum dynamic ST-segment elevations.

No previous studies have attempted to determine the best distance after the J-point for analyzing the dynamic ST-segment variations in patients with Brugada syndrome. In our study we observed a statistically significant relationship in terms of the occurrence of ST events among the different measurement points for both absolute ST events ($p<0.001$) and for delta ST events ($p<0.05$). These observations validate measurement of the ST-segment 60 ms after the J-point as the point where a larger number of events can be recorded, with a greater positive predictive value for the identification of ST events versus the rest of measurement points.

In our study a significant relation was observed between male sex and the probability of ST events in the Holter study, since no ST events were recorded among the women in the study. Although Brugada et al. (9) did not identify male sex as a predictor of arrhythmia risk over time in asymptomatic patients, males were more common in the risk group initially manifesting with syncope or SD ($p=0.002$).

In the present study the mean heart rate during the maximum ST events always exceeded 60 bpm, and was under 100 bpm in all cases. No relationship was found between the heart rate or circadian cycle and the occurrence of ST events. In over 80% of cases the episodes of maximum ST-segment elevation occurred during the daytime hours. These observations coincide with those reported by Mizumaki K. et al. (19), who analyzed the influence of autonomous nervous system rhythm upon the occurrence of events in the Holter study. Despite the observation of a relationship between vagal activity as determined by the variability of heart rate and ST events, neither the number of events nor the degree of ST-segment elevation proved to be greater during the nocturnal hours.

Interestingly, none of the relatives evaluated in our study presented ST events in the 24-hour Holter recording. Since the relatives and patients were homogeneous in terms of age, the 25 relatives were



dinámicas del segmento ST en la población general. Esto establecería el patrón normal con el que se pudieran comparar los hallazgos de los pacientes del estudio y en el que se podría validar la hipótesis de ausencia de cambios dinámicos del segmento ST en los pacientes libres de la enfermedad.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones del presente estudio es el relativamente escaso tamaño muestral pese a su carácter multicéntrico, que se deriva de la baja prevalencia de la enfermedad. Pese a ello, el número de pacientes se asemeja a los de otros estudios clínicos realizados en pacientes con síndrome de Brugada.

No se realizó estudio genético ni en los pacientes ni en los familiares incluidos en el estudio.

Aunque los criterios empleados para el diagnóstico de síndrome de Brugada fueron homogéneos, en algunos de los centros participantes no se realizó prueba farmacológica con bloqueantes de canales de sodio a todos los familiares.

CONCLUSIONES

Los pacientes con síndrome de Brugada presentan una alta incidencia de cambios dinámicos del segmento ST durante la monitorización electrocardiográfica de 24 horas.

Estos cambios en el patrón y grado de ascenso del segmento ST son más frecuentes en hombres, y en aquellos pacientes con un patrón electrocardiográfico basal anormal que está relacionado en la literatura con un aumento del riesgo arrítmico en la evolución.

Los hallazgos de este estudio permiten validar la medición del segmento ST a 60 ms del punto J como el punto donde se observan mayor número de eventos ST y con un elevado valor predictivo positivo respecto a los demás puntos de medida analizados.

La realización de un Holter ambulatorio de 12 derivaciones podría servir como una herramienta complementaria para el diagnóstico electrocardiográfico de los pacientes con sospecha de la enfermedad.

Sería necesario realizar otros tipos de estudios que comparen el valor predictivo del test farmacológico con fármacos bloqueantes de los canales de sodio y el

regarded as a normal population group (asymptomatic with a normal ECG) in which it would be possible to establish the reliability of the measurements and the possible dynamic ST-segment variations in the general population. This would establish the pattern of normality with which to compare the findings in our patients, and would serve to validate the hypothesis that patients without the disease do not present dynamic ST-segment changes.

STUDY LIMITATIONS

One of the limitations of the present study is its relatively small sample size, despite the multicenter nature of the trial. Nevertheless, the number of patients is similar to that found in other clinical studies of patients with Brugada syndrome.

No genetic study was carried out of either the patients or their relatives.

Although the criteria used for diagnosing Brugada syndrome were homogeneous, some of the participating centers did not perform pharmacological testing with sodium channel blockers in all patient relatives.

CONCLUSIONS

Patients with Brugada syndrome show a high incidence of dynamic ST-segment changes during 24-hour ECG monitoring.

These changes in the pattern and degree of ST-segment elevation are more frequent in males and in those patients with an abnormal baseline ECG – this being related in the literature to an increased risk of arrhythmias over time.

Our findings validate measurement of the ST-segment 60 ms after the J-point as the point where more ST events are observed, with a high positive predictive value, versus the other measurement points analyzed.

12-lead Holter monitoring could constitute a complementary tool for the ECG diagnosis of patients with suspected Brugada syndrome.

Other types of studies are needed to compare the predictive value of pharmacological testing with sodium channel blockers and

Holter de 12 derivaciones a la hora de realizar el diagnóstico electrocardiográfico del síndrome de Brugada.

AGRADECIMIENTOS

A Dña. Ana Tabuena y D. J. José Cruz, de la Unidad de Epidemiología y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, por su colaboración en el análisis estadístico y la interpretación de los resultados del estudio.

Al equipo médico y de enfermería de las Unidades de Arritmias de los Hospitales: Clinic de Barcelona, La Paz de Madrid y Virgen de la Arrixaca de Murcia y al equipo de enfermería del Servicio de Cardiología del Hospital 12 de Octubre de Madrid por su colaboración en este estudio multicéntrico.

Los autores agradecen a FUNDACIÓN MAPFRE la subvención concedida para la realización de este trabajo.

12-lead Holter recording in establishing the ECG diagnosis of Brugada syndrome.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Ana Tabuena and J. José Cruz, of the Unidad de Epidemiología y Salud Pública (Madrid Autonomous University, Spain), for their contribution to the statistical analysis and interpretation of the results of the study.

Thanks are also due to the medical and nursing personnel of the Arrhythmia Units of the following hospitals: Hospital Clinic (Barcelona), Hospital La Paz (Madrid) and Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia), and to the nursing personnel of the Department of Cardiology (Hospital Doce de Octubre, Madrid), for their cooperation in this multicenter study.

The authors thank the FUNDACIÓN MAPFRE for financial support of this study.

Bibliografía/References

- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 1391-1396.
- Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. The Brugada Syndrome. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc; 1999: 1-99.
- Alings M, Wilde A. «Brugada» syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation.* 1999; 99: 666-673.
- 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.
- Wilde A A, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer R N, Kass R S, Nademanee K, Priori S G, Towbin J A, Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. *Circulation.* 2002; 106: 2514-2519.
- Priori S.G, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L,et al. Task Force of Sudden Cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur heart J.* 2001; 22:1374-1450.
- Brugada J, Brugada R, Brugada P. Pharmacological and device approach to therapy of inherited cardiac diseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death. *J Electrocardiol.* 2000;33:41-47.
- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J: Natural history of Brugada syndrome: Insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002;105: 1342-1347.
- 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: 73-78.
- Brugada P, Geelen P, Brugada R et al. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001; 12: 1004-1007.

11. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*. 2000; 101: 510-515.
12. Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, Mizumaki K, Hayashi H, Inoue H: ST segment elevation in the right precordial leads induced with class IC antiarrhythmic drugs: Insight into the mechanism of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10: 214-218.
13. Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, Kurita T, Taguchi A, Aihara N, Takaki H, Sunagawa K, Kamakura S: Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1320-1329.
14. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S: Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061-1070.
15. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, Shoda M, Toyoshima Y, Hosoda S: Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997; 95: 2277-2285.
16. Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, Inagaki M, Aihara N, Kamakura S: Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 508-512.
17. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 1999; 20: 465-470.
18. Nava S, Brugada J et al. *Heart Rhythm* 2004; 1, S1-S284.
19. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T et al. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 667-673.