

Patrón de Brugada: Estratificación del riesgo de muerte súbita

Brugada pattern: Risk stratification of sudden death

**Daniel Milton Reyes Tamara^{1,a}, Ángeles Crespi Bryllith^{1,b}, Roberto Mejía Valenzuela^{1,a},
Felix Canales Mayorga^{1,b}, Edgard Gallardo Arenas^{1,a}**

RESUMEN

El síndrome de Brugada ha sido relacionado históricamente a muerte súbita; sin embargo, el diagnóstico y estimación de riesgo puede ser impreciso y variable en razón a los factores de riesgo cardiovascular, comorbilidad y evolución clínica inesperada. Se presenta el caso de un varón de 72 años admitido en el Área de emergencia con electrocardiograma sugestivo de patrón de Brugada tipo I y síncope luego de recibir propafenona “*pill in the pocket*”, revisando las controversias respecto al implante de un cardio desfibrilador.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Brugada, muerte súbita, desfibriladores implantables. (**Fuente:** DeCS BIREME).

SUMMARY

Brugada syndrome has been historically related to sudden death. However, the diagnosis and estimation of risk may be inaccurate based on cardio vascular risk factors, comorbidities and unexpected clinical evolution. We present the case of a 72-year old male patient admitted to the emergency room with an EKG suggestive of the Brugada pattern type I and with syncope after receiving propafenone. We review the controversies regarding the use of implantable cardiac defibrillator.

KEYWORDS: Brugada syndrome, sudden death, defibrillators. (**Source:** MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En 1992 los hermanos Josep y Pedro Brugada describieron un síndrome caracterizado por muerte súbita y electrocardiograma (patrón de Brugada) con imagen de bloqueo de rama derecha y elevación precordial derecha del segmento ST, en ausencia de cardiopatía estructural (1). Los numerosos reportes acerca de esta entidad describen sus aspectos clínicos, genéticos, celulares, iónicos y moleculares concluyendo que los eventos arrítmicos letales tienen como principal mecanismo propuesto, una canalopatía

resultante de la mutación del gen SCN5A (canal de sodio) de transmisión autosómica dominante (2). De acuerdo a los consensos del año 2002 (3) y 2005 (4), en la actualidad solo se reconoce al patrón de Brugada tipo I en combinación con un criterio clínico, como diagnóstico, generándose controversias acerca del riesgo de muerte súbita (5), la estratificación de riesgo (6) y el implante del cardio-desfibrilador, como única opción terapéutica recomendada (7).

Debido a que el patrón Brugada puede coexistir con distintos escenarios clínicos, la valoración de

¹ Departamento de Cardiología, Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz. Lima, Perú.

^a Médico Cardiólogo

^b Médico Residente de Cardiología

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

riesgo de muerte súbita puede ser confusa, requiriendo frecuentemente afrontar decisiones controversiales sobre el tratamiento médico y uso de dispositivos. En este sentido, el objetivo de este reporte fue describir una aproximación clínica y procedimental secuencial en la estratificación de riesgo de muerte súbita en un paciente con múltiple comorbilidad cardiovascular.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 72 años sin antecedente familiar de muerte súbita, con control ambulatorio regular por Enfermedad coronaria (30% de estenosis de arteria coronaria derecha), fibrilación auricular paroxística (dos episodios en el último año con cardioversión farmacológica), hipertensión arterial (25 años de diagnóstico), hiperuricemia y psoriasis. Fue evaluado en consultorio externo 48 horas previas a su admisión por Emergencia, manifestando dolor precordial y palpitations sin inestabilidad hemodinámica con electrocardiograma normal, por lo que recibió indicación del “*pill in the pocket*” con propafenona 600 mg en una sola dosis condicional y monitoreo continuo con Holter de 24 horas. Tras la recurrencia de síntomas y portando el Holter consigo, el paciente se administró propafenona según indicación, experimentando luego de dos horas inestabilidad postural, debilidad corporal en reposo y trastorno del nivel de conciencia, por lo que fue conducido al Servicio de Emergencia del hospital.

Fue admitido con diagnóstico de síncope en estado de somnolencia y confusión, PA 80/50 mm Hg y FC 38 lpm con ruidos cardiacos rítmicos hipofonéticos sin soplos a la auscultación, interrumpiéndose el registro Holter; el electrocardiograma inicial (Figura 1) mostró bradicardia sinusal de 54 lpm con QRS ancho (imagen de bloqueo de rama derecha) y elevación del segmento ST con onda T negativa en V1 y V2 (patrón Brugada tipo I). El ecocardiograma mostró motilidad global y segmentaria adecuada con función sistólica biventricular preservada (FEVI 65%), dilatación leve de atrio izquierdo y regurgitación mitral leve sin hipertensión pulmonar; los análisis de laboratorio fueron negativos para isquemia miocárdica.

Durante la evolución sin medicación antiarrítmica se apreció elevación paulatina de la frecuencia cardiaca hasta 56 lpm promedio y presión arterial basal 100/60; recuperación completa del nivel y contenido de conciencia (el estudio tomográfico fue negativo para evento cerebrovascular), el electrocardiograma se normalizó y el monitoreo electrocardiográfico

continuo no evidenció eventos arrítmicos durante los siete días posteriores a su admisión.

Por último, se realizó el estudio electrofisiológico en búsqueda de parámetros sugestivos de disfunción del nodo sinusal, inducción de arritmia ventricular con estimulación eléctrica programada y parámetros en el contexto de Brugada relacionados con riesgo de muerte súbita, siendo estos negativos. El paciente fue dado de alta con tratamiento médico y recomendación de seguimiento ambulatorio.

DISCUSIÓN

El presente caso con patrón Brugada, se relaciona con enfermedad coronaria, fibrilación auricular e hipertensión arterial por lo que su valoración clínica y estimación de riesgo para muerte súbita plantea una serie de consideraciones previas a la terapia definitiva.

La muerte súbita cardiaca está referida desde el año 2016 como el “suceso fatal por afección cardiaca potencialmente fatal conocida o probabilidad de causa de muerte por un evento arrítmico”; argumentos muy relacionados con el síndrome de Brugada entre otros, que constituye aproximadamente el 13,5% de los casos (8), y su prevalencia estimada es entre 1/1000 y 1/10000 habitantes, con predominio en el sudeste asiático. Las manifestaciones clínicas son más frecuentes en el adulto varón con una edad media de 41±15 años (9). Esta canalopatía hereditaria autosómica dominante es consecuencia de la mutación del gen SCN5A y CACN1Ac (10).

El diagnóstico de síndrome de Brugada desde su descripción original, ha sido modificado, teniendo como criterio vigente según consenso en el 2013 de la HRS/EHRA/APHR (11), el registro del patrón Brugada tipo I característico en precordiales V1 o V2 posicionadas en el 2°, 3° y 4° espacio intercostal (12), manifiesto de manera espontánea o provocada en un test farmacológico con antiarrítmicos de clase IC (clasificación de Vaughan-Williams); junto con uno de los siguientes hallazgos: fibrilación ventricular, taquicardia ventricular polimórfica, historia familiar de muerte súbita antes de los 45 años, patrón electrocardiográfico característico en los familiares, inducción de arritmias ventriculares por estimulación eléctrica programada, síncope o respiración agónica nocturna. Así mismo, se ha publicado el *Shangai Score System* (13) como sistema de puntuación para la probabilidad del síndrome de Brugada.

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

Debido a la poca prevalencia y escasa publicación de casos de síndrome de Brugada en nuestro país (14); aún no se han elaborado guías de práctica clínica, permaneciendo en controversia aspectos relacionados con el diagnóstico diferencial electrocardiográfico y clínico, el abordaje en presencia de cardiopatía o factores de riesgo cardiovascular, estratificación de riesgo de eventos y muerte súbita, el modo de seguimiento clínico – procedimental, el tratamiento antiarrítmico de elección e indicación del implante del cardio-desfibrilador en ausencia de manifestación clínica.

En relación al caso descrito, los aspectos controversiales para estratificar el riesgo de muerte súbita fueron los siguientes:

Patrón Brugada y fenocopia

Definir el patrón Brugada tipo I no suele ser simple (15); más aún, teniendo en consideración el impacto pronóstico del mismo; de esta manera se han descrito patrones idénticos como consecuencia de diversas situaciones clínicas no relacionadas al síndrome de Brugada verdadero (congénito), que se han denominado fenocopias de Brugada (16).

Las fenocopias se clasifican en 6 categorías: a) trastornos metabólicos, b) compresión mecánica, c) isquemia y embolia pulmonar, d) enfermedad miocárdica, e) modulación de ECG y f) miscelánea; que deben distinguirse del síndrome de Brugada verdadero, principalmente por las pruebas de disfunción del canal de sodio (test de ajmalina, flecainida). Anselm y col (17), establecieron criterios para definir una fenocopia de Brugada los cuales incluyen: a) patrón Brugada con morfología tipo I o II, b) identificar una condición subyacente, c) resolución del patrón Brugada al resolverse la condición subyacente, d) baja probabilidad de síndrome de Brugada, e) test negativo con bloqueadores de sodio y e) test genético negativo (mutación de SCN5A).

En nuestro caso, el patrón Brugada tipo I es desenmascarado luego de administrarse propafenona 600mg via oral (indicación en fibrilación auricular paroxística) y resuelve espontáneamente en el transcurso de 6 horas posteriores, sin determinarse condiciones subyacentes asociadas; suceso que fue considerado incidental y análogo al uso validado de ajmalina, flecainida, procainamida y pilsicainamida en el desenmascaramiento de Brugada tal como se describen en algunos reportes de casos (18), no

pudiendo replicarse el test de bloqueadores de sodio o test genético por su falta de disponibilidad.

Sincope y valoración clínica

La historia de sincope con síntomas sugestivos de la ocurrencia de taquicardia ventricular polimorfa o fibrilación ventricular, se relacionan con evento arrítmico maligno en presencia del patrón Brugada tipo I basal o no inducido (19), el mismo que puede ocurrir de manera inexplicable y representa la manifestación clínica cardinal para la decisión del implante del cardio-desfibrilador. Aproximadamente, 34% de pacientes con síndrome de Brugada tiene antecedente de sincope y de ellos el 57% corresponde a sincope no arrítmico; lo que plantea un dilema para definir la etiología arrítmica de la muerte súbita (20).

El sincope neuro mediado (denominado “benigno”) y el no arrítmico se han relacionado a buen pronóstico en síndrome de Brugada, recomendándose su seguimiento previo a la decisión del implante del cardio-desfibrilador (21). Por otro lado, en ausencia de síntomas establecer el riesgo arrítmico aun es controversial, y solo se proponen marcadores de riesgo con bajo valor predictivo positivo como: historia familiar de muerte súbita, patrón Brugada tipo I espontáneo, fibrilación auricular paroxística, potenciales tardíos, fragmentación del QRS, repolarización precoz ínfero-lateral, mutaciones del gen SCN5A, inducción de fibrilación ventricular y periodo refractario ventricular <200 mseg (22).

En nuestro caso, el holter registró el electrocardiograma hasta ocurrido el sincope, evidenciando bradicardia sinusal hasta 38 lpm con patrón Brugada tipo I inducido por propafenona, en ausencia de evento arrítmico, bloqueo aurículo-ventricular o pausas mayores a 3000 mseg, por lo que se atribuyó este síntoma al gasto cardiaco disminuido (hipotensión y bradicardia sostenida) por causa farmacológica (sincope inducido por fármacos), excluyéndose como criterio clínico del síndrome de Brugada.

Enfermedad cardiovascular coexistente

Se ha descrito vasoespasm coronario (23) y enfermedad coronaria obstructiva en 9,1% de casos con patrón Brugada (24), confundiendo con los cambios eléctricos ocurridos en isquemia e infarto de ventrículo derecho sobre las precordiales derechas y teniendo como consecuencia común la presencia

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

de arritmia ventricular. La fibrilación auricular o *flutter* está presente hasta en 18,6% de casos (25), con asociación significativa a eventos arrítmicos malignos (taquicardia ventricular polimorfa y fibrilación ventricular) producto de la inestabilidad eléctrica común entre las aurículas y ventrículos; así mismo, debido a la terapia antiarrítmica de tipo IC en fibrilación atrial se inducirá el patrón Brugada oculto (26). Respecto a hipertensión arterial, no está descrita una relación directa con síndrome de Brugada; sin embargo, si lo está con la mayor prevalencia de enfermedad coronaria y fibrilación auricular por lo que existe una vinculación indirecta en el incremento de riesgo total.

En nuestro caso, valorado como multi mórbido cardiovascular el incremento de riesgo de eventos y mortalidad, es independiente del patrón Brugada e implica la optimización de la terapia farmacológica con o sin cardio-desfibrilador.

Estratificación de riesgo en asintomático

Basado en lo descrito en la guía de práctica clínica de la sociedad europea de cardiología acerca de muerte súbita del año 2015 y el Consenso del año 2013 sobre síndromes arrítmicos primarios; los pacientes asintomáticos con patrón Brugada I inducido deben continuar con seguimiento clínico hasta determinar la aparición del patrón espontáneo. Debiendo continuar en aquellos con patrón Brugada tipo I basal, la realización de un estudio electrofisiológico (27).

La inducción de taquicardia o fibrilación ventricular es un criterio empleado para la selección de candidatos a implante de cardio-desfibrilador; sin embargo, existen divergencias respecto a su valor por la alta variabilidad en el grado de inducción, protocolo de estimulación y reproducibilidad del mismo (28).

De esta manera, sustentados en ensayos de menor envergadura, el periodo refractario ventricular <200 ms y la fragmentación del QRS se esbozan como nuevos predictores de eventos arrítmicos.

El consenso para los “síndromes de onda J” publicado en el año 2017, grafica en el protocolo para patrón Brugada tipo I espontáneo asintomático la posibilidad de estudio electrofisiológico, y para aquel inducido por bloqueadores del canal de sodio, el seguimiento clínico. En caso de inducir arritmia ventricular, el implante del cardio-desfibrilador debe ser considerado.

En nuestro caso, aun en presencia de un patrón Brugada tipo I inducido y asintomático, se procedió al estudio electrofisiológico, sin lograr documentar la inducción de arritmia ventricular, y por lo tanto de acuerdo a lo establecido en la evidencia no se indica el implante del cardio-desfibrilador.

Seguimiento clínico – procedimental

La decisión de implantar un cardio-desfibrilador al paciente asintomático continúa siendo un desafío controversial, debido al costo del dispositivo, el riesgo inherente al implante y la posibilidad de descargas inapropiadas, que elevan la tasa de complicaciones respecto al beneficio potencial de abortar una muerte súbita (29). Para aquellos pacientes en quienes se decide el seguimiento clínico a largo plazo, no se ha delimitado el tiempo y periodicidad del seguimiento, procedimientos de control y alta médica.

En nuestro caso, la aproximación al seguimiento clínico relacionado al patrón Brugada, se estructuró de la siguiente manera: a) contacto permanente vía telefónica para seguimiento de síntomas y eventos, b) contacto presencial periódico bimensual que incluye

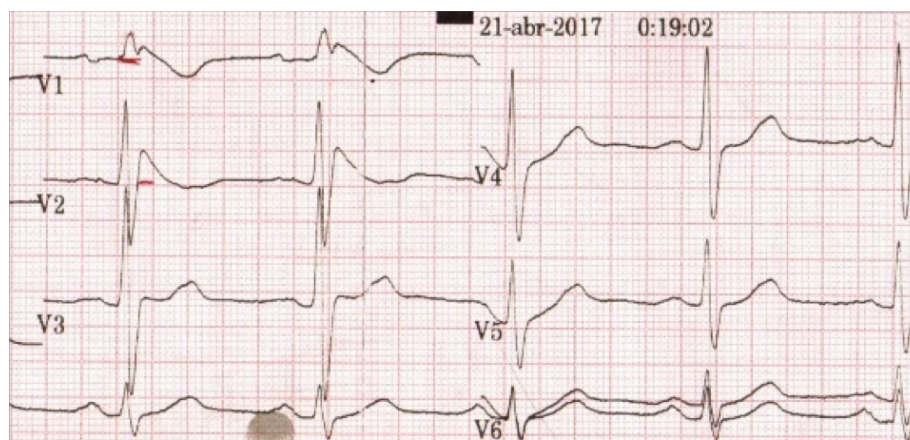


Figura 1. Patrón Brugada tipo I.

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

electrocardiografía de reposo, y c) análisis básicos de laboratorio y monitoreo Holter semestral.

Debe considerarse, además, que todo lo expuesto en la literatura no está disponible en nuestro país (ej. test genético, fármacos bloqueadores de sodio, quinidina, equipamiento para ablación de Brugada entre otros).

En conclusión, la estratificación de riesgo de muerte súbita es importante si se documenta el patrón Brugada tipo I espontáneo o inducido; constituyendo el síncope el elemento clínico más importante de la estratificación de riesgo, cuando este resulte probable de un evento arrítmico ventricular. El cardio-desfibrilador es la terapia recomendada si se establece riesgo de muerte súbita, teniendo en consideración aspectos de costo-beneficio; no obstante, aquellos pacientes que continúan en seguimiento clínico, este debe ser estructurado de acuerdo al riesgo individual, evolución clínica y comorbilidad concurrente. En este sentido, se precisa mejorar las estrategias para detección de pacientes con síndrome de Brugada en todos los casos con historia de síncope o arritmia ventricular maligna; adecuar los recursos hospitalarios para la estratificación escalonada de riesgo de muerte súbita por Brugada y morbilidad cardiovascular, y finalmente estructurar el seguimiento a largo plazo en pacientes con patrón o síndrome de Brugada que no hayan obtenido el implante del cardio-desfibrilador.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de autoría:

DMRT: Concepción y diseño, redacción del manuscrito; **ACB;** **RMV:** Recolección, revisión e interpretación de datos bibliográficos; **FCM:** Redacción del manuscrito y **EGA:** Revisión crítica del manuscrito.

Correspondencia:

Daniel Milton Reyes Tamara
Correo electrónico: alucardmrt@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.

2. Antzelevitch C, Brugada P. Brugada syndrome: a decade of progress. *Circ Res.* 2002; 91:1114-1118.
3. Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M. 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.
4. Antzelevitch Ch, Brugada P, Brugada J. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference. *Circulation.* 2005; 111:659-670.
5. van den Berg MP, de Boer RA, van Tintelen JP. Brugada syndrome or Brugada electrocardiogram?. *J Am Col Cardiol.* 2009; 53:1569.
6. 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(1):37-45. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.064
7. Brugada J, Pappone C. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015; 8(6):1373-81. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003220
8. Fauchier L, Isorni M. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol.* 2013; 168:3027-9.
9. Gehi A, Duong T. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006; 17:577-83.
10. Ackerman M, Priori S. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace.* 2011; 13:1077-109.
11. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm.* 2013; 10(12):1932-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014
12. Miyamoto K, Yokokawa M. Diagnostic and prognostic value of a type I Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol.* 2007; 99:53-57.
13. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace.* 2017; 19(4):665-694. doi: 10.1093/europace/euw235.
14. Miranda D, Medina F, Salinas J. Síndrome de Brugada: Reporte de un caso y revisión de la literatura.

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

- Rev Med Hered. 2009; 20 (4):225-229.
15. Baye's de Luna A. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *J Electrocardiol.* 2012; 45:433-42.
 16. Anselm DD, Baranchuk A. Brugada Phenocopy: Redefinition and updated classification. *Am J Cardiol.* 2013;111(3):453. doi:10.1016/j.amjcard.2012.09.005.
 17. Anselm DD, Barbosa-Barros R, de Sousa Belém L, Nogueira de Macedo R, Pérez-Riera AR, Baranchuk A. Brugada Phenocopy induced by acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction with right ventricular involvement. *Inn Card Rhythm Manag.* 2013; 4:1092–1094.
 18. Matana A, Goldner V, Stanić K, Mavrić Z, Zaputović L, Matana Z. Unmasking effect of propafenone on the concealed form of the Brugada Phenomenon. *PACE.* 2000; 23:416-418.
 19. Priori S, Gasparini M. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation.* 2002; 105:1342-1347.
 20. Louise R. Syncope in Brugada syndrome: Prevalence, clinical significance, and clues from history taking to distinguish arrhythmic from nonarrhythmic causes. *Heart Rhythm.* 2015; 12:367-375.
 21. Sacher F. Syncope in Brugada syndrome patients: Prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm.* 2012; 9:1272-1279.
 22. Koji T, Kengo, F. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:2131-8.
 23. Kujime S, Sakurada H. Outcomes of Brugada Syndrome Patients with Coronary Artery Vasospasm. *Intern Med.* 2017; 56:129-135.
 24. Ohkubo K, Watanabe I. Brugada syndrome in the presence of coronary artery disease. *Journal of Arrhythmia.* 2013; 29:211-216.
 25. Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:1149-53.
 26. Pappone C, Radinovic A. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: Prevalence and clinical significance. *Eur Heart J.* 2009; 30:2985-92.
 27. Vohra J. Update on the diagnosis and Management of Brugada Syndrome. *Heart, Lung and Circulation.* 2015; 24:1141-1148.
 28. Priori, S. Risk stratification in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59:37-45.
 29. Etcheverry D, Valera N. Incidencia de terapias eléctricas durante el seguimiento a largo plazo de pacientes con síndrome de Brugada y cardiodesfibriladores implantables. *Rev Electro y Arritmias.* 2009; 4:120-123.

Recibido: 02/10/2017 Aceptado: 27/12/2017
--