



¿Se deben implantar desfibriladores automáticos en pacientes portadores del síndrome de Brugada que hayan presentado síncope de dudosa causa arrítmica o estén asintomáticos?

Should automatic defibrillators be implanted in patients with asymptomatic Brugada's Syndrome or that have had syncope of doubtful arrhythmic cause?

Dr. Jesús A. Castro Hevia

Especialista de II grado en Cardiología. Dr. Ciencias Médicas. Profesor Titular Servicio de Arritmología y Estimulación Cardíaca. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome de Brugada es una canalopatía de reciente descripción y se caracteriza por un patrón electrocardiográfico de pseudo bloqueo de rama derecha con elevación del ST en las derivaciones precordiales derechas, asociado a muerte súbita debido a arritmias ventriculares malignas, habitualmente en personas en edades medias de la vida, sin cardiopatía estructural demostrable.

Esta entidad es causa de aproximadamente el 20% del total de pacientes con corazón estructuralmente normal que sufren una parada cardíaca. El diagnóstico se realiza cuando se detecta el patrón electrocardiográfico tipo 1 (convexo) en al menos dos derivaciones precordiales derechas —basalmente o con bloqueadores de sodio—, asociado a fibrilación ventricular documentada, historia familiar de muerte súbita cardíaca, electrocardiograma convexo en miembros de la familia, inducibilidad mediante la estimulación eléctrica programada, paro cardíaco abortado, síncope o respiración agónica nocturna. Hasta el momento no hay marcadores de riesgo que permitan estratificar a los pacientes asintomáticos, por lo que concluimos que el manejo terapéutico de los pacientes portadores del síndrome de Brugada que hayan presentado síncope de dudosa causa arrítmica y en asintomáticos debe ser individualizado, deben tenerse en cuenta al evaluar un paciente: edad, historia familiar de muerte súbita cardíaca, sintomatología, características psicológicas, resultados de la estimulación eléctrica programada, marcadores electrocardiográficos y el tipo de trabajo que realiza, para decidir cuál modalidad terapéutica pudiera ser la más beneficiosa.

ABSTRACT

The Brugada Syndrome is a channel disorder of recent description characterized by an electrocardiographic pattern of pseudo right bundle branch block with elevation of the ST segment in right precordial leads, associated to sudden death due to malignant ventricular arrhythmias, usually in middle aged people, without structural demonstrable cardiomyopathy. The entity causes cardiac arrest in approximately 20% of the total of patients with structurally normal heart. The diagnosis is carried out when the electrocardiographic pattern type 1 (convex) is detected in at least two right precordial leads (under basal conditions or with sodium channel blockers), associated to documented ventricular fibrillation, family history of sudden cardiac death, convex electrocardiogram in members of the family, induction by means of programmed electrical stimulation, miscarried cardiac arrest, syncope or agonic night breathing. Until the moment there are not markers of risk that allow to stratify the asymptomatic patients, concluding that the therapeutic management of patients with Brugada Syndrome asymptomatic or presenting syncope of doubtful arrhythmic cause should be individualized, taking in consideration when evaluating a patient: age, family history of sudden cardiac death, symptoms, psychological characteristics, results of the programmed electrical stimulation, electrocardiographic markers and the work type of the individual, to decide which therapeutic modality could be the most beneficial.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brugada (SB) es una canalopatía de reciente descripción y se caracteriza por un patrón electrocardiográfico de pseudo bloqueo de rama derecha con elevación del ST en las derivaciones precordiales derechas, asociado a muerte súbita debido a arritmias ventriculares malignas (AVM), habitualmente en personas en edades medias de la vida, sin cardiopatía estructural demostrable¹.

Esta entidad es causa de aproximadamente el 20% del total de pacientes con corazón estructuralmente normal que sufren una parada cardíaca. El diagnóstico se realiza cuando se detecta el patrón electrocardiográfico tipo 1 (convexo) en al menos dos derivaciones precordiales derechas —basalmente o con bloqueadores de sodio—, asociado a fibrilación ventricular documentada, historia familiar de muerte súbita cardíaca, electrocardiograma (ECG) convexo en miembros de la familia, inducibilidad mediante la estimulación eléctrica programada (EEP), paro cardíaco abortado, síncope o respiración agónica nocturna.²

Por tanto, las manifestaciones clínicas tienen amplio espectro, desde pacientes asintomáticos, aquellos con episodios pre-síncopales o síncopales hasta los que sufren parada car-

diaca (con historia de síncope o sin síntomas previos).

El ECG basal con el signo convexo en dos derivaciones precordiales derechas, es uno de los factores de riesgo para presentar AVM que tiene mayor consenso entre los investigadores,²⁻⁹ pero también se ha demostrado la variabilidad de ese patrón electrocardiográfico, con la aparición del signo de manera intermitente.^{10,11} No sabemos cuántos ECGs debemos realizar en un tiempo determinado para detectar ese patrón cuando se sospeche la enfermedad; en nuestra serie de pacientes con el SB del Servicio de Arritmias del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, hemos tenido casos que han presentado paro cardíaco abortado, y el signo característico se ha detectado después de varios ECGs en los días subsiguientes.

La mayoría de los investigadores concuerda que los pacientes con síncope tienen mal pronóstico,⁵⁻⁹ pero ese síntoma es un capítulo amplio en Medicina y sus causas son numerosas, a veces difíciles de determinar. No siempre un episodio súbito, sin auras, se corresponde con AVM, la causa puede ser un bloqueo aurículo-ventricular o incluso vasovagal. Para complicar más el cuadro clínico, se ha descrito que en los pacientes con el SB, los síncope pueden ser originados por

una variedad de causas como enfermedad del nodo sinusal, fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida o lenta, trastornos en la conducción aurículo-ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o combinaciones de ellas.⁴

En la segunda reunión de expertos sobre el SB³ se acordó que la decisión de indicar un desfibrilador automático implantable en aquellos que han presentado episodios sincopales o similares, está catalogado como clase I si tienen el ECG basal con el patrón convexo y IIA si el ECG muestra ese patrón sólo con bloqueadores de sodio.

En el caso de los pacientes asintomáticos, la decisión a tomar es más difícil, hasta el momento no se ha demostrado un marcador de riesgo reproducible por diversos grupos de electrofisiología para decidir el implante de un desfibrilador automático, y las controversias son frecuentes sobre ese tema.^{12,13} Varios grupos de investigadores han demostrado que diversos signos electrocardiográficos podrían ser catalogados como de alto riesgo al estratificar sus pacientes (ver tabla), pero sólo en tres publicaciones esos marcadores de riesgo han sido capaces de diferenciar a los pacientes sintomáticos de los asintomáticos, dos de ellos en trabajos multicéntricos y otro en un centro japonés.¹⁴⁻²³

En un interesante comentario editorial, Sami Viskin²⁴ cuestiona el aumento del número de desfibriladores que se implantan en pacientes asintomáticos basados en la EEP. Brugada y colaboradores demuestran que ese método invasivo es útil para estratificar a esos pacientes,^{7,25-27} sin embargo otros investigadores no obtienen esos resultados.^{6,8,9}

En un meta-análisis realizado por Paul y colaboradores,²⁸ en el que reúnen 1217 pacientes, 721 asintomáticos, demuestran que la EEP no es un predictor de eventos de AVM en el seguimiento clínico. En el trabajo mencionado antes,²⁴ se muestra que los pacientes de la serie de Brugada y colaboradores tienen mayor tasa de inducibilidad mediante la EEP que los de otras series con las que se comparan (34 vs 20% respectivamente), una explicación posible podría ser que el grupo de pacientes de Brugada tienen mayor malignidad o que los protocolos utilizados

hayan sido más agresivos. También se aprecia que la tasa elevada de eventos de AVM en el seguimiento clínico de ese grupo fue muy superior a las de las otras series, lo que podría explicar por qué otros estudios no reproducen el valor de la EEP como factor pronóstico para presentar AVM en el seguimiento; de los casos de la serie de Brugada, el 12% de los asintomáticos inducibles presentaron AVM en la evolución clínica y en las otras sólo el 3,5%. No obstante, a pesar de lo discutido del tema, la mayoría de los electrofisiólogos implantan desfibriladores en los pacientes asintomáticos que les inducen AVM sostenidas mediante la EEP, y en aquellos con historia familiar muy maligna,²⁹⁻³¹ a pesar de que la tasa anual de eventos reportada es muy baja en esos pacientes^{5,31} y que no se haya demostrado en diversos estudios que esos dos elementos sean factores de riesgo para presentar AVM en el seguimiento clínico.^{5,6,8,9} (Tabla1)

¿Es inocuo el tratamiento con estos dispositivos en los portadores de este síndrome?

En nuestra serie de 44 pacientes con desfibriladores implantados (resultados aún no publicados), catorce presentaron choques inapropiados (32%), con las consecuentes secuelas psicológicas y afección de la calidad de vida de esas personas. Las causas principales fueron taquicardia sinusal, sensaje de onda T y arritmias supraventriculares. Se reporta entre un 14-42% de choques inapropiados, según la serie.²⁹⁻³² Al programar los desfibriladores con frecuencia de corte en 200 latidos/minuto, activar parámetros para evitar el sensaje de la onda T, así como tratar las arritmias supraventriculares, se disminuyen esos eventos.

Se ha publicado entre un 8-13% de complicaciones quirúrgicas en relación con el implante de desfibriladores en pacientes con y sin cardiopatía estructural.^{29,30,33} En nuestra serie tuvimos esas complicaciones en 4 pacientes (9%), aunque en otro se detectaron ruidos debido a malfuncionamiento del equipo que requirió recambio del mismo. El seguimiento de nuestros casos duró un promedio de 4 años, pero a medida que el tiempo transcurre, aumentan las complicaciones relacionadas con los electrodos (malfuncionamiento, fracturas, abandono, con la consi-

Tabla 1. Relación de algunos marcadores electrocardiográficos de riesgo publicados			
Autores	# de pacientes	Marcadores en el ECG	Tipo de pacientes
Atarashi y cols. ¹⁴	60	Punto J >0,18 mv y S > 80 ms en V1-V2.	Antecedentes de FV
Castro y cols. ¹⁵	29	QTc>460 ms en V2, Tp-f > 100 ms y dTp-f >20 ms.	AVM en el seguimiento
Tatsumi y cols. ¹⁶	35	Fluctuaciones en voltaje del pto. J.	Antecedentes de FV
Tagaki y cols. ¹⁷	188	Duración del QRS≥90 ms en V2 y V6.	Antecedentes de FV
Babai y cols. ¹⁸	24	R≥ 0,3 mv o R/q≥0,75 ms en aVr.	AVM en el seguimiento
Juntilla y cols. ¹⁹	200	QRS ≥ 120 ms en II y/o V2.	Sintomáticos
Morita y cols. ²⁰	115	Fragmentación del QRS.	AVM en el seguimiento
Sangawa y cols. ²¹	37	Cambios en la repolarización frecuencia-dependiente.	Antecedentes de FV
Ajiro y cols. ²²	46	Presencia de Potenciales Tardíos (RMS40).	Sintomáticos
Huang y cols. ²³	43	Presencia de Potenciales Tardíos.	Sintomáticos

guiente necesidad de insertar nuevos), sepsis por recambios, trombosis de venas profundas, costos en nuevos equipos de recambio, ingresos por las complicaciones mencionadas y por eventos de AVM, etc.

Si bien la atención de la salud es gratuita en nuestro país, y la decisión de implantar un desfibrilador es sólo clínica, se debe tener en cuenta que el costo de cada unidad es de aproximadamente 15 mil dólares, por lo que para la mayoría de las personas de los países del tercer mundo es prohibitiva la utilización de esos equipos. En los análisis para decidir el implante de un desfibrilador automático deben tenerse en cuenta también los costos, como se realiza en los centros de implante en el extranjero. El uso del desfibrilador automático implantable como modalidad terapéutica está demostrado que es efectivo y seguro, aunque no está exento de complicaciones, y en el momento de adoptar la conducta a seguir en un paciente asintomático o con síncope de dudoso origen, se debe valo

rar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio para decidir el implante del desfibrilador.

Otra opción terapéutica es la Quinidina, fármaco muy efectivo en yugular episodios de arritmias ventriculares³⁴⁻³⁶ o como única opción de tratamiento guiado por la estimulación eléctrica programada.^{37,38} Viskin²⁴ plantea si no se debería tomar la misma conducta terapéutica que en el síndrome de QT Largo, en el que a todos los asintomáticos se les indican Beta-bloqueadores, por lo que podría indicarse Quinidina a similares pacientes portadores del SB, basado en los estudios experimentales que demuestran que ese fármaco evita la reentrada en fase 2³⁹ e investigaciones clínicas en las que entre un 76-88% de pacientes no son inducibles mediante la EEP cuando toman ese fármaco,^{34,38} además de que aborta la tormenta eléctrica.^{36,40} Sin embargo, el síndrome tiene una heterogeneidad genética muy amplia, y es probable que esas diversas mutaciones

tengan diferentes efectos electrofisiológicos a nivel celular; ello podría explicar por qué algunos pacientes en varios países parecen responder a la Quinidina³⁷ mientras que en otros con diferentes mutaciones genéticas no responden a ese fármaco.⁴ En nuestra serie, de un total de 72 casos, 6 toman ese fármaco sin nuevos eventos de arritmias supra-ventriculares ni AVM en el seguimiento clínico, excepto un paciente, que tuvo una recurrencia en medio de un episodio febril, lo que demuestra que cuando hay factores disparadores, el fármaco no siempre protege de las AVM; o que en algunos casos deben utilizarse mayores dosis (habitualmente indicamos 600 mg diarios pero podría aumentarse hasta 800 mg), aunque no sabemos de antemano a quienes se les indicarían mayores dosis (no contamos con dosificaciones en sangre del antiarrítmico).

Hasta el momento no hay marcadores de riesgo que permitan estratificar a los pacientes asintomáticos, por lo que concluimos que el manejo terapéutico de los pacientes portadores del SB que hayan presentado síncope de dudosa causa arrítmica y en asintomáticos debe ser individualizado, deben tenerse en cuenta al evaluar un paciente: edad, historia familiar de muerte súbita cardiaca, sintomatología, características psicológicas, resultados de la EEP, marcadores electrocardiográficos y el tipo de trabajo que realiza, para decidir cuál modalidad terapéutica pudiera ser la más beneficiosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle-branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391-96.
2. Wilde AM, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada R, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. Consensus report. *Circulation*. 2002;106:2514-19.
3. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. *Circulation*. 2005;111:659-70.
4. Brugada P. Commentary on the Brugada ECG pattern. A marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:280-2.
5. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Merz G, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada syndrome registry. *Circulation*. 2010;121:635-43.
6. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano H, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002;105:1342-7.
7. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002;105:73-8.
8. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, Schulze E, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment elevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2005;111:257-63.
9. Gehi AK, Duong TD, Metz L, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:577-83.
10. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J*. 2006;27:2544-52.

11. Ariyarajah V, Smith H, Hodge S, Khadem A. Spontaneous alternans in Brugada ST-segment morphology within minutes. *J Electrocardiol.* 2008; 41:302-5.
12. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation.* 2005;112:279-92.
13. Priori SG, Napolitano C. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation.* 2005;112:279-92.
14. Atarashi H, Ogawa S. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J.* 2003;67:8-10.
15. Castro J, Antzelevitch C, Tornés F, Dorantes M, Dorticós F, Zayas R, et al. Tpeak-end and Tpeak-end dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1828-34.
16. Tatsumi H, Masahiko T, Nakagawa E, Yamashita H, Yoshiyama M. Risk stratification in patients with Brugada syndrome: analysis of daily fluctuations in 12 electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAEG). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:705-11.
17. Takagi M, Yokohama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome: Multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:1244-51.
18. Babai-Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. AVr sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2007;4:1009-12.
19. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, Lizotte E, De Zutter M, Sarkozy A, et al. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:380-3.
20. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation.* 2008;118:1697-1704.
21. Sangawa M, Morita H, Nakatsu T, Nishi N, Miura D, Miura A, et al. Abnormal transmural repolarization process in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2009;6:1163-9.
22. Ajiro Y, Hagiwara N, Kusanuki H. Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:45-51.
23. Huang Z, Patel C, Li W, Xie Q, Wu R, Zhang L, et al. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: A prospective study. *Heart Rhythm.* 2009;6:1156-62.
24. Viskin S, Rogowski O. Asymptomatic Brugada syndrome: a cardiac ticking time-bomb?. *Europace.* 2007;9:707-10.
25. Brugada J, Brugada P. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1 through V3. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation.* 1998;97:457-60.
26. Brugada P, Brugada R, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: The prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:455-7.
27. Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. Prognostic value of Electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:1004-7.

28. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AAM, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of world wide published data. *Euro Heart J.* 2007;28:2126-33.
29. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborde J, Mizon-Gérard F, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: A multicenter study. *Circulation.* 2006;114:2317-24.
30. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2007;28:334-44.
31. Rosso R, Glick A, Glikson M, Wagshal A, Swissa M, Rosenhek S, et al. Outcome after implantation of cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU). *Isr Med Assoc J.* 2008;10:435-9.
32. Kharazi A, Emkanjoo Z, Alizadeh A, Nikoo M H, Jorat M V, SadrAmeli MA. Mid-term follow-up of patients with Brugada syndrome following a cardioverter defibrillator implantation: a single center experience. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2007;7:33-9.
33. Alter P, Waldhans S, Plachta E, Moosdorf R, Grim W. Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. *PACE.* 2005;28:926-32.
34. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1853-60.
35. Suzuki H, Torigoe K, Numata O, Yazaki S. Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:1277-80.
36. Mok N, Chan N, Chiu AC. Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome. *PACE.* 2004;27:821-3.
37. Belhassen B, Viskin S, Fish R, Glick A, Setbon I, Eldar M. Effects of electrophysiologic guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:1301-12.
38. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation.* 2004;110:1731-7.
39. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:268-72.
40. Márquez MF, Salica G, Hermsillo AG, Pastelin G, Cárdenas M. Drug therapy in Brugada syndrome. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2005;5:409-17.

Recibido: 22 de septiembre 2010.
Aceptado: 22 de octubre 2010.