

Síndrome de Brugada latente puesto de manifiesto con propafenona

Latent Brugada syndrome revealed with propafenone

Isabel Moreno-Lucente^{1,a},
Letizia Mouronval-Morales^{1,a}

Moreno-Lucente I, Mouronval-Morales L. Síndrome de Brugada latente puesto de manifiesto con propafenona. Rev Soc Peru Med Interna. 2023;36(1): 12 - 15. <https://doi.org/10.36393/spmi.v36i1.718>

RESUMEN

El síndrome de Brugada (SBr) es una canalopatía hereditaria conocida desde la década de 1990. Su diagnóstico puede resultar en ocasiones complejo, ya que presenta típicamente la imagen de bloqueo completo de rama derecha en el ECG, siendo característica la elevación persistente del ST lo que nos deber hacer sospechar la entidad. Es importante el diagnóstico temprano de la misma ya que se considera la responsable de >10% de las muertes súbitas en pacientes sin cardiopatía conocida. Se presenta el caso de una mujer de 78 años de edad, en tratamiento con propafenona durante 25 años, que presentaba síncope recurrentes. La revisión de sus ECG's mostró las fluctuaciones entre el patrón característico del SBr mientras tomaba propafenona y el patrón normal cuando no lo tomaba.

Palabras clave: Síndrome de Brugada. Síncope. Propafenona. (DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Brugada syndrome (BrS) is an inherited channelopathy known since the 1990s. Its diagnosis can sometimes be complex, since it typically presents the image of complete right bundle branch block in the ECG, with persistent ST-segment elevation being characteristic, which should make us suspect the entity. Early diagnosis is important since it is considered responsible for >10% of sudden deaths in patients without known heart disease. We present the case of a 78-year-old woman, under treatment with propafenone for 25 years, who presented recurrent syncope. Review of her ECG's showed fluctuations between the characteristic pattern of BrS while taking propafenone and the normal pattern when not taking propafenone.

Keywords: Brugada syndrome. Syncope. Propafenone. (MeSH)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brugada (SBr) es una canalopatía cardíaca hereditaria con una morfología electrocardiográfica similar a la del bloqueo de rama derecha. En 1992, los hermanos Brugada describieron un patrón electrocardiográfico de “bloqueo de rama derecha con elevación persistente del segmento ST” asociado a muerte súbita.¹ En 1998 se identificó la primera mutación en el gen SCN5A, demostrando su base genética.² En la actualidad, varios

genes se asocian al SBr pero sólo en un 30-35% de los casos se obtiene un diagnóstico genético.³ Con su alta incidencia de síncope y arritmias ventriculares, se estima que el SBr puede ser responsable del 5% del total de muertes súbitas cardíacas (MSC) y de hasta un 12% de muerte súbita (MS) en pacientes sin cardiopatía estructural. Las fluctuaciones temporales y espontáneas del patrón electrocardiográfico, como las variantes latentes y “ocultas”, dificultan su correcto diagnóstico. Conocer los mecanismos fisiopatológicos que inducen el SBr es un punto clave para adoptar terapias personalizadas. El implante de un desfibrilador automático inducible (DAI) continúa siendo, al día de hoy, la opción terapéutica más eficaz.

¹ Médico internista.

² Hospital Obispo Polanco, Teruel, España.

Uno de los objetivos de particular relevancia en el diagnóstico del SBr es el reconocimiento de “formas latentes” puestas de manifiesto con la administración de agentes bloqueantes de los canales de sodio, como el protocolo a seguir atendiendo a las recomendaciones clínicas actuales.

Se revisó de forma retrospectiva un caso de síndrome de Brugada diagnosticado en el Hospital Obispo Polanco en 2004, realizándose el seguimiento de dicha paciente durante un intervalo de 25 años, previo y posteriormente al diagnóstico. Se recopilaron ECG seriados, poniendo de manifiesto la variabilidad individual e influencia de agentes externos potencialmente modificables. Finalmente, se presentan las referencias bibliográficas que se consideraron relevantes y válidas para la realización de este reporte.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 78 años de edad, sin alergias conocidas. Hipercolesterolemia en tratamiento con estatinas. Sin antecedentes de muerte súbita en la familia; había tenido cuatro hijos, por cesáreas, todos sin patologías de interés, y el padre murió por caída accidental a los 65 años de edad. En 1992, a los 53 años de edad, fue evaluada por el Servicio de Cardiología de nuestro hospital por palpitaciones y un episodio sincopal, ausencia de cardiopatía estructural, Holter con extrasístole ventricular aislada y sin episodios de taquicardia supraventricular objetivables durante el registro. Se pautó tratamiento con amiodarona con buena respuesta clínica que, posteriormente, hubo que suspender en 1993 por hipotiroidismo subclínico. Se pautó en su lugar propafenona, ajustando la dosis hasta medio comprimido

al día de 300 mg. Siguió revisiones periódicas hasta 1995, siendo dada de alta del consultorio de cardiología por estabilidad clínica, manteniéndose tratamiento el hipolipemiente y la propafenona.

En 2004 fue nuevamente remitida a consultas de cardiología por síncope. Reinterrogando a la paciente, en total había tenido tres episodios sincopales; el primero en enero de 1992, otro unos años después, y, el último un mes antes de acudir a la consulta. El cuadro clínico en conjunto lo refirió como apagamiento progresivo, no siendo realmente súbito en sentido estricto, y con sensación de náuseas acompañantes. En el último episodio se asoció a palidez y tras levantar las piernas fue recuperándose progresivamente. El ECG basal que se realizó en esta nueva revisión (en tratamiento con propafenona) mostraba supradesnivel en V1-V2 compatible con patrón de síndrome de Brugada “coved type”.

Se revisaron los ECGs seriados de la paciente desde 1992, mostrando las fluctuaciones electrocardiográficas en relación con la toma de propafenona y su suspensión ante la sospecha de SBr (Figuras 1 y 2).

Se remitió a la paciente a la Unidad de Electrofisiología y Arritmias de nuestro centro de referencia para la realización de un estudio electrofisiológico (EEF). En el estudio se objetivó intervalos de conducción normales, intervalo H-V normal, ausencia de conducción retrógrada, estimulación ventricular programada desde ápex de VD con hasta 3 extraestímulos sin inducción de arritmias ventriculares sostenidas.

Estando en consulta, la paciente presentó un cuadro sincopal de inicio progresivo y origen vasovagal que mejoró

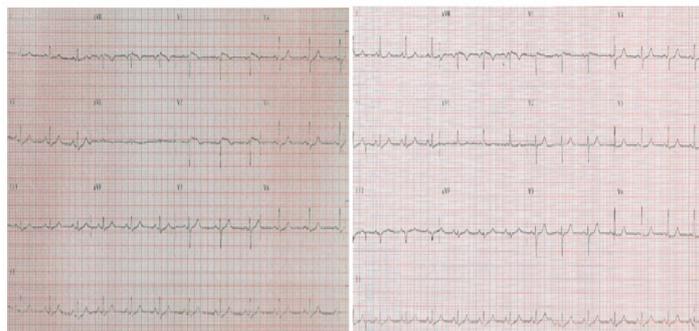


Figura 1. ECG con tratamiento antiarrítmico (propafenona).

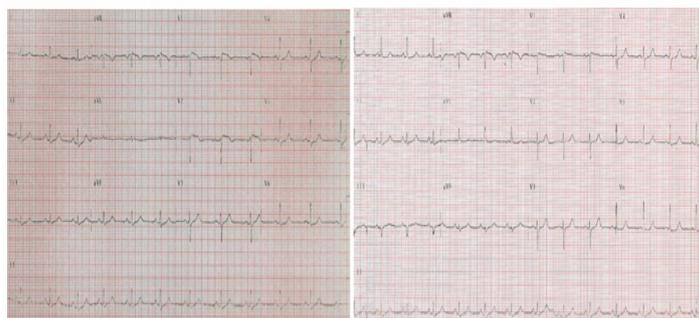


Figura 2. ECG tras la supresión de propafenona.



tras tumbarla y levantarle las extremidades inferiores. Se indicó ingreso para monitorización y estudio. Durante el mismo permaneció asintomática, sin presentar extrasistolia ni hallazgos reseñables en la monitorización ECG. La analítica, Rx tórax y ecocardiograma fueron normales. Tras la retirada de propafenona disminuyó claramente la elevación del segmento ST en las precordiales derechas.

El EEF fue negativo. No se indujo arritmias ventriculares sostenidas. Por tanto, se trató de un patrón ECG de síndrome de Brugada puesto de manifiesto con propafenona y con clínica de síncope vasovagales. La práctica normalización del ECG tras la retirada del fármaco y el estudio electrofisiológico negativo confirieron a la paciente un perfil de bajo riesgo.

Se le indicó que debía evitar fármacos antiarrítmicos, fundamentalmente los de clase I, antidepresivos tricíclicos y antihistamínicos de primera generación. En caso de presentar cuadros febriles se le insistió en tratamiento antitérmico ya que la fiebre puede exacerbar este síndrome.

DISCUSIÓN

Actualmente, el SBr se define como un síndrome clínico electrocardiográfico donde el ECG clásico descrito muestra la presencia de un patrón de bloqueo de rama derecha con supradesnivel del segmento ST y punto J en las derivaciones precordiales derechas (V1, V2, V3), pudiendo asociarse una ligera prolongación del intervalo P-R.

El gen SCN5A (localizado en el cromosoma 3) codifica la subunidad alfa del canal de sodio de la célula miocárdica voltaje dependiente. Esta mutación es responsable de que el canal de sodio se cierre prematuramente por lo que el flujo de sodio al interior celular está reducido, con lo que la célula miocárdica se despolariza antes de tiempo. Su repercusión clínica es la aparición de trastornos de la conducción cardíaca y arritmias ventriculares malignas a través de reentrada en la fase 2 de la repolarización del potencial de acción y heterogeneidad de los periodos refractarios entre endocardio y epicardio. El SBr se asocia a más de 250 variantes patogénicas que se distribuyen en 25 genes codificando principalmente para canales de sodio, potasio y calcio, o bien para proteínas asociadas con estos canales.³ A pesar del advenimiento de la tecnología de ultrasecuenciación masiva (Next Generation Sequencing, NGS) sólo en un 30-35% de los casos se obtiene un diagnóstico genético, la mayoría de ellos con alteraciones patogénicas en el gen SCN5A. La herencia sigue un patrón autosómico dominante, con penetrancia incompleta, expresividad variable y con la interacción de otros factores en la expresión del fenotipo (por ej. la ingesta de ciertos medicamentos, influencia hormonal, etc).

El SBr presenta una alta incidencia de síncope y arritmias ventriculares, generalmente durante el sueño, reposo, fármacos, alteraciones iónicas, fiebre o consumo de tóxicos, y situaciones con incremento del tono vagal. Estos eventos estarían determinados por episodios de taquicardias ventricular polimórfica no sostenida (TVPNS), sostenida (TVPS) y fibrilación ventricular (FV) “bradicardia-

dependiente”.

Las fluctuaciones temporales y espontáneas del patrón electrocardiográfico y las variantes latentes dificultan su correcto diagnóstico. Afecta más a varones que a mujeres (10:1), sobre todo jóvenes, y su prevalencia mundial es de 3-5 casos por cada 100 000 habitantes, siendo endémica en el Sudeste Asiático, donde la prevalencia es mucho mayor (1/200 varones jóvenes).^{4,5}

En los criterios diagnósticos, se describen tres patrones ECG (Figura 3), pero el único diagnóstico de SBr es el tipo 1: elevación del segmento ST de tipo convexo (“coved type”) >2 mm seguido de una onda T descendente negativa en al menos dos derivaciones precordiales derechas (V1 a V3). Los tipos 2 y 3 (“saddleback type”) no son diagnósticos de SBr.⁶

Para el diagnóstico de SBr se requiere la presencia de un patrón ECG tipo 1 asociado a una o más de las siguientes características clínicas: FV documentada, TVP, inducibilidad de la TVP con la estimulación eléctrica programada, antecedentes familiares de MSC en menores de 45 años, ECG tipo 1 en miembros de la familia, síncope inexplicable o respiración agónica nocturna.⁷

Las formas “ocultas” del SBr (portadores de la mutación genética sin expresión ECG ni clínica) pueden ser desenmascaradas mediante test farmacológicos específicos. Entre estos se incluye el test de ajmalina (antiarrítmico clase IA) capaz de inducir el patrón ECG tipo 1 al actuar como bloqueante de los canales de sodio. Las indicaciones para la realización de estos test son los antecedentes en la familia de SBr, de MS no explicable con ECG patológico, síncope o alteraciones electrocardiográficas que nos hagan sospechar SBr.⁸

El predictor de riesgo más elevado es la presencia de síncope debido a TVPNS o resucitados después de MS por TVPS y FV, previo al diagnóstico, en combinación con un patrón ECG tipo 1. En estos casos el DAI es indicación de clase I.⁹ El Registro PRELUDE concluyó que la inducibilidad de TVP/FV no es suficiente para identificar a los pacientes de alto riesgo, mientras que un patrón ECG tipo 1 espontáneo, antecedentes de síncope, período refractario efectivo ventricular <200 ms junto con la fragmentación del QRS son de utilidad para identificar candidatos para un DAI.¹⁰ En un estudio retrospectivo de Okamura et al se reportó que en pacientes con SBr el síncope, el ECG tipo 1 espontáneo y la estimulación eléctrica programada positiva fueron factores de riesgo importantes para la FV y MSC en pacientes que no habían sufrido un paro cardíaco previa.¹¹ La utilidad del EEF para la estratificación de riesgo en pacientes con SBr es controvertida; sin embargo, en la actualidad, hay consenso para recomendar el uso de EEF en aquellos casos dudosos.⁶ Por ahora, el estudio genético no se utiliza para la estratificación del riesgo porque los datos son escasos y poco concluyentes.

El tratamiento farmacológico se propone como otra opción terapéutica, el isoproterenol y la quinidina en el tratamiento de la tormenta eléctrica⁹, y la quinidina para suprimir arritmias ventriculares espontáneas y prevenir la FV.¹² Otras

indicaciones de la quinidina incluyen la contraindicación de DAI, aquellos con múltiples descargas del mismo o el tratamiento de arritmias supraventriculares si otros tratamientos han sido contraindicados.^{9,13} Otros enfoques terapéuticos que se postulan en el SBr son la ablación con radiofrecuencia (RFCA) o la ablación epicárdica.^{14,15}

En conclusión, el SBr se engloba dentro del grupo de las canalopatías, enfermedad hereditaria del corazón con herencia autosómica dominante, que se asocia a arritmias ventriculares y MSC. La penetrancia incompleta y la expresividad variable dificultan el correcto diagnóstico, la estratificación del riesgo de muerte súbita y el abordaje terapéutico específico para cada paciente (atendiendo a los diferentes mecanismos fisiopatológicos que lo pueden inducir). Se conocen varios genes asociados a SBr pero sólo consiguen un diagnóstico genético el 30-35% de las familias estudiadas. Sin embargo, el estudio genético, de ser positivo, determinará el gen responsable y de ese modo se puede identificar portadores de mutaciones patogénicas relacionadas con el SBr. Para su diagnóstico clínico se requiere un ECG caracterizado por la identificación de la elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas, ya sea en un ECG basal o bien después del uso de fármacos antiarrítmicos tipo IC bloqueadores de corrientes de sodio (formas latentes).⁸

Las terapias farmacológicas y el desfibrilador automático implantable (DAI) son las medidas que se adoptan hoy en día dependiendo de la severidad del fenotipo de cada paciente.¹⁶ El DAI es la única estrategia terapéutica eficaz para la prevención primaria y secundaria de la MSC en pacientes con SBr de alto riesgo.¹⁷ El SBr no se asocia a cardiopatía estructural significativa, por lo que su presencia debe orientar hacia un diagnóstico alternativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998; 392: 293-296.
- Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: Clinical and genetic findings. *Genet Med.* 2016;18:3-12.
- Nademanee K, Veerakul G, Nimmanit S, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in thai men. *Circulation.* 1997; 96: 2595-2600.
- Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal.* 2014;10: 25-28.
- Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe M, et al. Brugada syndrome: Report of the second consensus conference. *Heart Rhythm.* 2005; 20: 429-440.
- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C. 2015 european society of cardiology guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J.* 2015; 36: 2757-2759.
- Gourraud JB, Barc J, Thollet A, Le Marec H, Probst V. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110:188-195.
- Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardiaca Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardiaca, avalada por: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). 2015: 44.
- Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: Results of the prelude (programmed electrical stimulation predictive value) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 37-45.
- Okamura H, Kamakura T, Morita H, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, Ishibashi K, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Nishii N, Nagase S, Shimizu W, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Ito H, Ohe T, Kusano KF. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. *Circ J.* 2015;79(2):310-7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1059. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25428522.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggreffe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006 Sep 5;114(10):e385-484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178233. Epub 2006 Aug 25. PMID: 16935995.
- Schweizer PA, Becker R, Katus HA, Thomas D. Successful acute and long-term management of electrical storm in Brugada syndrome using oriprenaline and quinine/quinidine. *Clin Res Cardiol.* 2010;99:467-470.
- Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation.* 2011; 123: 1270-1279.
- Pappone C, Brugada J, Vicedomini G, et al. Electrical substrate elimination in 135 consecutive patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10: e005053.
- Sieira J, Dendramis G, Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13: 744-756.
- Sieira J, Brugada P. Brugada syndrome: Defining the risk in asymptomatic patients. *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* 2016; 5: 164-169.

CORRESPONDENCIA

Isabel Moreno-Lucente
isabelmorenolucente.med@gmail.com

Fecha de recepción: 29-11-2022.

Fecha de aceptación: 23-01-2023.

Financiamiento: por las autoras.

Conflicto de interés: ningunos, según las autoras.

Contribución de las autoras. Ambas autoras concibieron la idea del reporte, lo documentaron, realizaron la búsqueda bibliográfica, redactaron y revisaron la versión final del texto.