

# El manejo del paciente asintomático con patrón Brugada tipo 1 espontáneo: Un verdadero dilema próximo de la solución

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Este tema es polémico. Los individuos asintomáticos portadores del patrón Brugada ECG tipo 1 espontáneo inicialmente fueron considerados que tenían un alto riesgo de muerte cardíaca súbita (MCS).

Brugada y cols. (**Brugada J 2002**) informaron inicialmente que el 8% de los sujetos asintomáticos con el fenotipo Brugada tipo 1 tuvieron el primer evento arrítmico durante un período de seguimiento ( $27 \pm 29$  meses), con una tasa de eventos potencialmente mortales del 3.5% por año. No obstante, estudios más recientes han demostrado que este subgrupo de pacientes tiene un riesgo muy bajo (**Probst 2010**). Consecuentemente, la estratificación del riesgo y el mejor enfoque de tratamiento de los sujetos asintomáticos con patrón ECG Brugada tipo 1 aún es controvertida.

Letsas et al. estudió individuos asintomáticos con fenotipo ECG tipo 1 espontáneo o inducido por fármacos y verificó un curso benigno durante un seguimiento muy largo plazo.

Pedro Brugada y col. han demostrado más tarde que el 6% de los pacientes asintomáticos presentaban un evento maligno durante el seguimiento ( $42 \pm 42$  meses), lo que corresponde a una tasa de eventos del 1,7% por año (**Brugada P 2005**).

Delise et al. (**Delise 2011**) informaron que ocurrieron eventos arrítmicos importantes en el 2.8% de los sujetos asintomáticos durante un período de seguimiento medio de 40 meses, Estos eventos ponen en peligro la vida con una tasa de 0.8% por año.

Priori et al (**Priori S 2013**) informaron una incidencia anual de eventos arrítmicos en individuos asintomáticos del 0,4% por año.

Eckardt et al. (**Eckardt 2005**) demostraron que solo el 0,8% de los pacientes asintomáticos con patrón Brugada tipo1 presentaron una MCS o FV documentada durante un período de seguimiento de  $40 \pm 50$  meses, lo que corresponde a una tasa de eventos del 0.24% por año.

En 3 estudios japoneses, la incidencia anual de MSC en individuos previamente asintomáticos con fenotipo Brugada tipo 1 ECG fue de apenas 0,4% a 0,5% (**Atarashi 2003; Hong 2004; Yokokawa 2007**).

La incidencia anual de eventos arrítmicos en individuos asintomáticos en un registro italiano fue muy baja (0,48%) (**Giustetto 2009**).

Champagne et al. en un estudio, no observaron eventos malignos en una población de BrS asintomática durante un seguimiento medio de  $36 \pm 18$  meses (**Champagne 2007**).

En el registro FINGER, la incidencia de eventos arrítmicos ventriculares en individuos asintomáticos fue de 0.5% por año. En una subpoblación de este registro con el período de seguimiento promedio más largo publicado hasta ahora (66 meses), el 4,5% de los individuos

asintomáticos experimentó un evento arrítmico, que corresponde a una tasa anual de eventos del 0,8% (**Probst 2010**).

Taquiarritmias auriculares, principalmente la fibrilación auricular, se observan con frecuencia en BrS. Letsas et al. (**Letsas 2009**) demostraron una alta incidencia de arritmias auriculares en individuos asintomáticos con un patrón de ECG tipo 1 de BrS (21.2%). En esta cohorte, ninguno de ellos reportó episodios sincopales.

Existen evidencias conflictivas sobre el valor pronóstico del estudio electrofisiológico (EPS) en sujetos asintomáticos con BrS. Brugada et al (**Brugada P 2005**) han demostrado que el EPS posee un alto valor predictivo negativo (99%) como herramienta de estratificación del riesgo. Otros investigadores, incluidos 2 metaanálisis, contestan el valor del EPS en la estratificación del riesgo (**Probst 2010; Delise 2011; Paul 2007; Gehi 2006**). En la serie Letsas, el EPS indujo TV/FV en el 56,3% de los sujetos asintomáticos. Ninguno de ellos tuvo síncope o evento arrítmico ventricular durante el seguimiento. Sin embargo, esta heterogeneidad con respecto al uso de EPS en la estratificación del riesgo puede estar relacionada con diferencias metodológicas en los protocolos de estimulación y / o criterios de positividad empleados.

El único tratamiento eficaz en la prevención de la MCS asociado con BrS es la implantación de CDI (**Benito 2008; Antzelevitch 2005**). Sin embargo, la prevención primaria para individuos asintomáticos sigue siendo un tema polémico.

Las recomendaciones de la segunda conferencia de consenso sobre BrS, indican que los individuos asintomáticos con patrón de ECG de tipo 1 espontáneo o individuos asintomáticos con un patrón de ECG de tipo 1 inducido por medicamentos asociados a un un histórico familiar de MCS deben someterse a EPS para guiar la selección de pacientes para la implantación de CDI (**Antzelevitch 2005**). Este enfoque puede llevar a un gran número de EPS, lo que a su vez conduce a un alto número de complicaciones relacionadas al implante del CDI (**Sacher 2006; Sarkozy 2007**). En una gran población de pacientes portadores de BrS, Sacher et al. (**Sacher 2006**) han demostrado una baja incidencia de eventos arrítmicos ventriculares en individuos asintomáticos (4%) durante un seguimiento medio de 31 meses, además de un riesgo significativo de complicaciones relacionadas con el dispositivo (31%), principalmente choques inapropiados.

Letsas y col. piensan que los individuos asintomáticos con fenotipo ECG tipo 1 espontáneo o inducido por fármacos de BrS muestran un curso clínico benigno durante el seguimiento a largo plazo (**Letsas 2011**).

Los pacientes con electrocardiograma tipo 1 de Brugada (ECG tipo 1 de Br) que no fueron implantados con un CDI en prevención primaria o secundaria constituyen una población muy grande cuyo resultado es poco conocido.

Recientemente Delise y col (**Delise P 2018**) condujeron el primer estudio en una gran población de pacientes portadores del patrón electrocardiográfico tipo 1 en los cuales no se había implantado un CDI. Los autores constataron que este universo constituye una población heterogénea: la mayoría de ellos en teoría tienen un bajo riesgo, algunos rechazaron la implantación del CDI, incluso cuando los médicos lo sugirieron. El riesgo de MCS en estos pacientes fue de apenas **0.22%** por año, en la población total, y de 0.38 y 0.06% por año en aquellos con el patrón Brugada tipo 1 espontáneo e inducido por fármacos respectivamente. Los pacientes con riesgo de MCS tienen más de un factor de riesgo: Patrón electrocardiográfico tipo 1 espontáneo, MS en familiar de primer grado o síncope: 1.74 frente a 0.95 (P = 0.026). (**Delise P 2018**)

Por lo tanto, en estos casos lo mejor parece ser apenas:

1. Extremo cuidado con cuadro febriles
2. Evitar comidas copiosas
3. Evitar uso de fármacos con potencial de desencadenar eventos; ejemplos:

## **Anestesia y analgesia**

- Bupivacaína bloqueo de canal de sodio
- Bloqueo de los canales de sodio de la lidocaína.
- Bloqueo de los canales de calcio tipo ketamina L
- Cocaína. Bloqueo de los canales de sodio
- Propofol Canal de sodio y bloqueo del canal de calcio tipo L
- Tramadol Bloqueo de canales de sodio.

## **Antiarrítmicos**

- Ajmalina Bloqueo de canales de sodio
- Cibenzolina Bloqueo de canales de sodio
- Disopiramida Bloqueo de canales de sodio.
- Flecainida Bloqueo de canales de sodio.
- Lidocaína Bloqueo de canales de sodio.
- Pilsicainida Bloqueo de canales de sodio.
- Procainamida Bloqueo de canales de sodio.
- Propanolol Beta Bloqueo
- Propafenona Bloqueo de canales de sodio.
- Verapamilo bloqueo de canales de calcio
- Vernakalant Bloqueo del canal de sodio

## **Psicotrópicos**

- Amitriptilina Bloqueo de canales de sodio
- Bupropion Reducción del acoplamiento intercelular cardíaco
- Carbamazepina Bloqueo de canales de sodio.
- Clothiapine Bloqueo de canales de sodio, posible inducido por fiebre
- Clomipramina Bloqueo de canales de sodio
- Cyamemazine Bloqueo de canales de sodio
- Desipramina Bloqueo Bloqueo de canales de sodio
- Dosulepina Bloqueo de canales de sodio.
- Bloqueo de los canales de sodio de Doxepin
- Fluoxetina Bloqueo de los canales de sodio.
- Fluvoxamina Bloqueo de canales de sodio.
- Imipramina Bloqueo De Canales De Sodio
- Lamotrigina Bloqueo De Canal De Sodio
- Bloqueo de canales de sodio y litio.

- Loxapina Bloqueo de los canales de sodio y calcio.
- Maprotilina Sodio y bloqueo de los canales de calcio.
- Nortriptilina Bloqueo de canales de sodio
- Oxcarbazepina Bloqueo de canales de sodio.
- Paroxetina Bloqueo de canales de sodio.
- Perifenazina Bloqueo de canales de sodio
- Fenitoína Bloqueo de canales de sodio.
- Tioridazina Bloqueo de canales de calcio.
- Trifluoperazina Bloqueo de canales de sodio.

### **Otras drogas y sustancias**

- Acetilcolina colinérgica / vagotónica
- Alcohol Bloqueo de canales de calcio, posible colinérgico.
- Cannabis Bloqueo de canales de sodio, posible colinérgico.
- Cocaína sódica Bloqueo de los canales de.
- Dimenhidrinato desconocido, posible bloqueo del canal de sodio
- Difenhidramina Bloqueo de canales de sodio
- Edrofonio Colinérgico / Vagotónico
- Ergonovino Colinérgico / Vagotónico
- Fexofenadina Bloqueo de canales de sodio.
- Glucosa desconocida
- Heroína desconocida, posiblemente debido al consumo de alcohol.
- Indonamida hiponatremia
- Insulina desconocida
- Agonista alfa de la metoxamina
- Metoclopramida Bloqueo de canales de sodio.
- Terfenadina Bloqueo de canales de sodio.

1. <https://www.brugadadrugs.org>

### **Referencias**

1. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659.
2. Atarashi H, Ogawa S. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J.* 2003;67:8.

3. Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:1.
4. 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.
5. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram should undergo pharmacological and electrophysical testing. *Circulation* 2005;112:279.
6. Champagne J, Philippon F, Gilbert M, et al. The Brugada syndrome in Canada: a unique French-Canadian experience. *Can J Cardiol* 2007;23(Suppl B):71B.
7. Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J*. 2011;32:169.
8. Delise P, Probst V, Allocca G, Sitta N, Sciarra L, Brugada J, Kamakura S, Takagi M, Giustetto C, Calo L. Clinical outcome of patients with the Brugada type 1 electrocardiogram without prophylactic implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: a cumulative analysis of seven large prospective studies. *Europace*. 2018 Jun 1;20(FI1):f77-f85. doi: 10.1093/europace/eux226
9. Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005;111:257.
10. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:577.
11. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, et al. Italian Association of Arrhythmology and Cardiac Stimulation (AIAC)-Piedmont Section. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace* 2009;11:507.
12. Hong K, Brugada J, Oliva A, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation* 2004;110:3023.
13. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, et al. Predictors of atrial tachyarrhythmias in subjects with type 1 ECG pattern of Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:500.
14. Letsas KP, Weber R, Efremidis M, et al. Long-term prognosis of asymptomatic individuals with spontaneous or drug-induced type 1 electrocardiographic phenotype of Brugada syndrome. *J Electrocardiol*. 2011;44(3):346-9. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2010.12.007.
15. Nagayama T, Nagase S, Kamakura T, et al. Clinical and Electrocardiographic Differences in Brugada Syndrome With Spontaneous or Drug-Induced Type 1 Electrocardiogram. *Circ J*. 2019;83(3):532-539.
16. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007;28:2126.
17. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C; Document Reviewers, Ackerman M, Belhassen B, Estes NA 3rd, Fatkin D, Kalman J, Kaufman E, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Vohra J, Refaat M, Etheridge SP, Campbell RM, Martin ET, Quek SC; Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; Asia Pacific Heart Rhythm Society. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013 Oct;15(10):1389-406. doi: 10.1093/europace/eut272.
18. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121:635.

19. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006;114:2317.
20. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2007;28:334.
21. Sieira J, Ciconte G, Conte G, et al. Asymptomatic Brugada Syndrome: Clinical Characterization and Long-Term Prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1144-50.
22. Yokokawa M, Noda T, Okamura H, et al. Comparison of long-term follow-up of electrocardiographic features in Brugada syndrome between the SCN5A-positive probands and the SCN5A-negative probands. *Am J Cardiol.* 2007;100:649.