

Patrón Brugada Tipo I inducido por intoxicación voluntaria con Propranolol

Cristian Rossler¹, Maria E. Santillan¹, Ludmila Melo², Cristian Pantaley², Jose Lovecchio², Atilio M. Abud¹

¹Servicio de Cardiología, Grupo San Gerónimo, Santa Fe, Argentina. ²Servicio de Cardiología Hospital JM Cullen

Resumen. El síndrome de Brugada (SB) presenta una base genética, con un patrón de herencia autosómico dominante y penetrancia variable. Las mutaciones más frecuentes se asocian con el gen SCN5A que codifica la subunidad alfa de los canales de sodio (Na) produciendo una disminución o pérdida de la función del mismo. El electrocardiograma diagnóstico se basa en la presencia de un patrón tipo I espontáneo o inducido por drogas, caracterizado por una elevación del punto J y del segmento ST ≥ 2 mm seguida de ondas T negativas en más de una derivación precordial derecha (V1 - V3).¹ Diversas condiciones clínicas, en ausencia de disfunción genética de los canales de Na, pueden generar también un electrocardiograma similar y se las reconoce con el término de fenocopias de Brugada.² Presentamos un caso clínico inusual de un patrón Brugada tipo I inducido por la ingestión voluntaria de una dosis tóxica de propranolol.

Palabras claves: Síndrome de Brugada, Propranolol, Intoxicación.

Summary. Brugada syndrome is a genetic disorder, with autosomal dominant inheritance pattern and variable penetrance. The most frequent mutations are associated to the SCN5A gene. The electrocardiogram has a characteristic pattern (type I) present spontaneously or induced by drugs, characterized by J point and ST segment elevation ≥ 2 mm, followed by negative T waves in more than one right precordial lead (V1-V3). Different clinical conditions in absence of genetic dysfunction in the Na channels may also generate a similar electrocardiogram and they are named Brugada phenocopies. We show a patient with a pseudo-Brugada pattern (phenocopy) due to an overdose of b-blockers with an aborted sudden death. The evolution showed that she was not a Brugada syndrome.

Keywords: Brugada syndrome, propranolol, intoxication.

Caso clínico

Paciente femenina de 20 años de edad, quien tuvo en su domicilio un paro cardio-respiratorio, siendo asistida por el servicio de emergencia, quien realizó maniobras de reanimación, mientras se trasladaba a nuestra unidad de emergencia. A su ingreso se constata asistolia ventricular. Luego de 60 minutos de reanimación, recupera el ritmo cardíaco con un ECG que muestra ritmo sinusal, intervalo PR de 300 mseg, FC de 75 lat./min. y supradesnivel del ST en las derivaciones precordiales derechas compatible con un patrón Brugada tipo I. (Figura 1)

Los valores iniciales de laboratorio demostraron: Hb 11.4 g/dl, Hto 32.7 %, GB 18800 K/uL, Plaquetas 324000 K/uL, Glucemia 1.26 g/l, Creatinina 0.81mg/dl, Uremia 0.22 g/l, K 3.82 meq/l, Na 143 meq/l, Cl 102meq/l, Calcemia 9 mg/dl, Mg 1.95 mg/dl, pH 7.447, PO₂ 104mmHg, PCO₂ 41.5mmHg, Bicarbonato 28 meq/l, EB +3.6 mmol/l.

El examen físico, el ecocardiograma, la cinecoronariografía y la angiografía pulmonar de urgencia fueron normales. El dosaje de drogas psicotrópicas y cocaína fueron negativas.

Luego de permanecer 24 hs en asistencia mecánica respiratoria y bajo tratamiento con drogas vasoactivas, se normaliza su estado metabólico, hidroelectrolítico y hemodinámico por lo que se decide la extubación. En el ECG persiste el patrón Brugada tipo I (Figura 2), que desaparece espontáneamente el día posterior.

La resonancia magnética nuclear cardíaca informa ventrículos de tamaño y función conservada con ausencia de realce tardío.

Correspondencia: Dr. Cristian Rossler

Email: cristian.rossler@gmail.com

0342-156130085, Mitre 4117 Santa Fe, Argentina.

Recibido: 20/09/2019 Aceptado: 03/10/2019

No refirió hábitos tóxicos y como único antecedente personal refiere hipertiroidismo en tratamiento con metimazol 5mg/12hs y propranolol 80mg/8hs.

No presenta antecedentes familiares de síncope, muerte súbita antes de los 40 años o SB y los ECG realizados a los familiares de primer grado resultaron normales.

Bajo consentimiento escrito se implanta un cardiodesfibrilador automático (CDI) evolucionando sin complicaciones por lo que se indica el alta médica.

Treinta días después, en la primera consulta ambulatoria para interrogación del dispositivo, la paciente manifiesta haber ingerido voluntariamente una dosis oral de 4 gramos de propranolol previo al evento que motivo su internación.

Luego de 12 meses de seguimiento evoluciona sin eventos arrítmicos, mientras que en los ECG seriados que incluyeron derivaciones precordiales altas y en el monitoreo Holter trimestral de 24 hs jamás se constató nuevamente el patrón Brugada I. (Figura 3)

Discusión

Las fenocopias de Brugada incluyen diversas condiciones clínicas que pueden inducir un patrón Brugada tipo I indistinguible del verdadero SB, pero lo hacen en ausencia de una disfunción genética de los canales de sodio. Los criterios para su reconocimiento incluyen a) La presencia de un patrón Brugada tipo I, b) Presencia de una causa subyacente identificable y la desaparición del patrón ECG una vez corregida la misma, c) Baja probabilidad de un SB verdadero, por ausencia de síntomas, antecedentes clínicos y familiares, d) Resultado negativo de las pruebas farmacológicas y del test genético (aunque este no es un criterio obligatorio), e) Ausencia de manipulación quirúrgica del tracto de salida del ventrículo derecho en las últimas 96 horas de obtenido el ECG y h) Adecuado filtrado de los electrocardiogramas de superficie.²

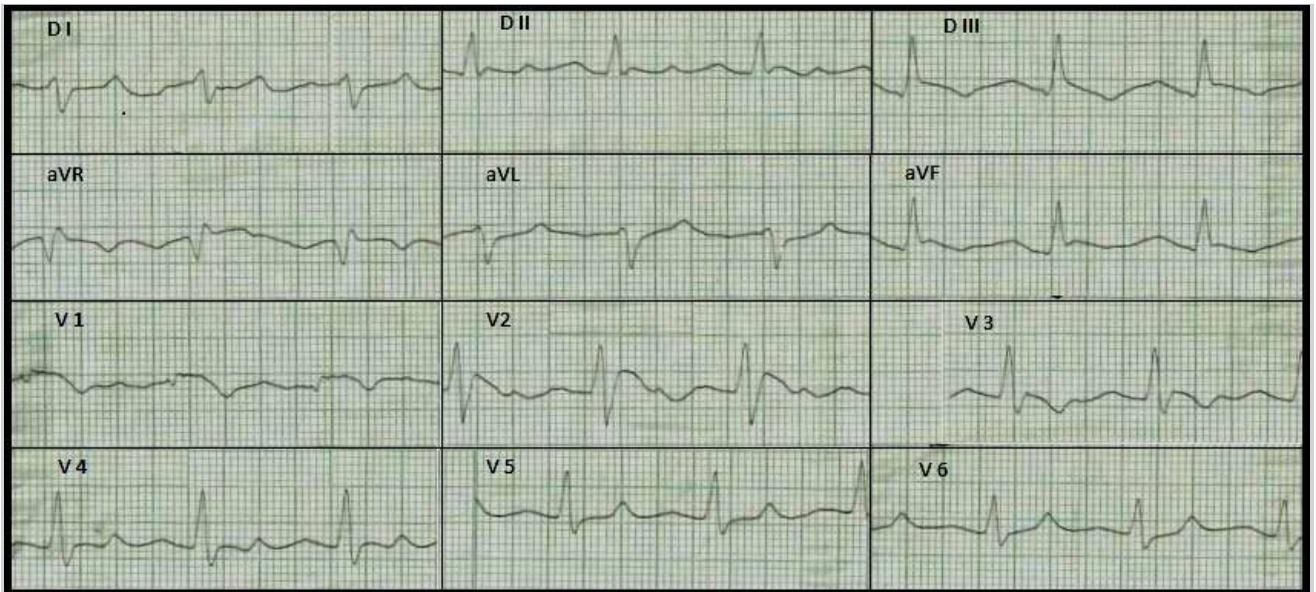


Figura 1. ECG post-reanimación: Ritmo sinusal, intervalo PR 300 mseg, patrón Brugada tipo I

Algunas alteraciones metabólicas como la hipopotasemia, la hipercalemia, la hiponatremia, la hipercalcemia, la estimulación vagal, la ingestión de cocaína, agentes anestésicos (propofol), antidepresivos tricíclicos, la fluoxetina, litio, trifluoperazina, antihistamínicos y drogas bloqueantes de los canales de sodio, se han descrito en la literatura como causales de fenocopias de Brugada.

En relación con el propranolol, un agente beta-bloqueante adrenérgico no selectivo, se observó que en altas concentraciones plasmáticas en individuos con SB, incrementa la elevación del segmento ST y promueve la aparición de arritmias ventriculares malignas, mientras que los agentes beta-agonistas como el isoproterenol, disminuyen la elevación del segmento ST y son las drogas de elección para el tratamiento de las tormentas eléctricas en esta población. Se han comunicado fenocopias de Brugada y también un

SB verdadero desenmascarado con dosis tóxicas de propranolol. El mecanismo estaría relacionado con un incremento del tono vagal y su efecto estabilizador de membrana provocando una disminución de las corrientes de entrada de Na y Ca con incremento de la corriente Ito responsables del patrón tipo I característico del SB³

Por su significado clínico y pronóstico diferente, es importante el diagnóstico diferencial entre un SB verdadero y una fenocopia, ya que una misma condición clínica (por ejemplo, la hiperpotasemia) puede inducir ambas. Por otra parte, los individuos con SB tienen predisposición al desarrollo de taquicardia ventricular polimorfa o fibrilación ventricular (TVP/FV), y en estos casos, el implante de un CDI es una indicación clase I¹.

En presencia de una fenocopia de Brugada, se constata ausencia de arritmias ventriculares en el seguimiento, aún a

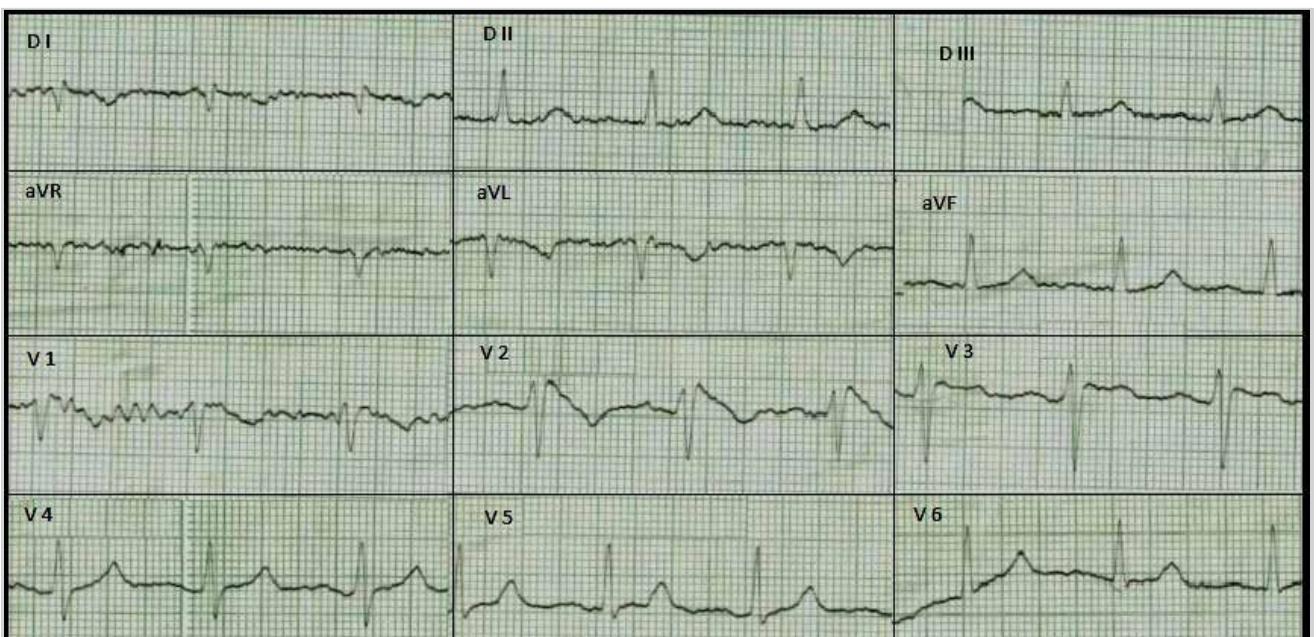


Figura 2. ECG 24hs: Ritmo sinusal. Intervalo PR 200mseg. Patrón Brugada tipo I.

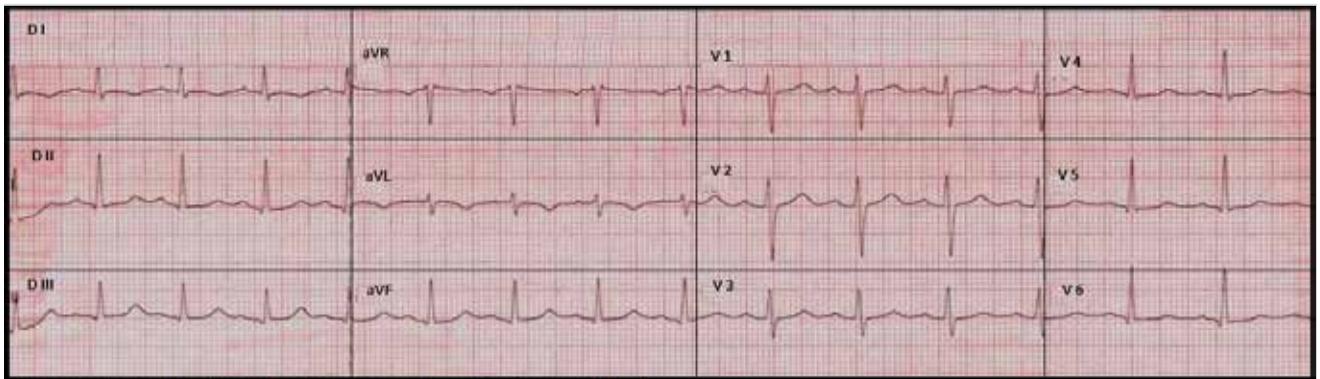


Figura 3. ECG control: Ritmo sinusal. Intervalo PR 160mseg.

muy largo plazo.⁴

El test farmacológico con drogas antiarrítmicas clase I ha demostrado ser una herramienta útil para diferenciar ambas condiciones clínicas. La ajmalina es la droga de elección ya que, por su excelente sensibilidad, y ante un resultado negativo descarta el SB. La ajmalina ha demostrado ser superior a la flecainida IV en cuanto a sensibilidad y especificidad, en el diagnóstico de SB, con un valor predictivo positivo 93% y negativo 83% vs. 36% de la flecainida. Con flecainida se han comunicado resultados falsos negativos aun en sobrevivientes de un episodio de MS y, que en forma espontánea, manifestaron tardíamente el patrón Brugada tipo I.⁵ La explicación en relación a la diferencia entre ambas drogas radica en que la flecainida posee un menor efecto bloqueante de los canales de Na y también un mayor efecto bloqueante de la corriente Ito.

Ante la falta de disponibilidad de ajmalina o flecainida IV, se suelen realizar test farmacológicos con flecainida por vía oral en una dosis única de 400 mg con resultados que motivan controversia por la sensibilidad y especificidad. Es importante mencionar que este test muestra una sensibilidad del 50% para la detección de un SB en casos dudosos o en presencia de una historia familiar de M.S.⁶, por lo cual su utilidad es realmente cuestionable.

El rol del estudio electrofisiológico en la estratificación de riesgo en el SB es un aspecto muy controvertido a pesar que el mecanismo de muerte súbita en esta población se debe a TVP/FV. En esta paciente se optó por no indicarlo y se realizó el implante de un CDI. Un dato a considerar es que no hubo constatación de ritmo cardíaco ni se aplicaron choques eléctricos en la fase de reanimación domiciliar y el primer registro observado en nuestro servicio de emergencia fue de asistolia ventricular. Este hallazgo es poco frecuente en el episodio de muerte súbita del SB pero la asistolia puede ser también producto de la reanimación tardía y prolongada a la que fue sometida la paciente. Por tratarse de una paciente asintomática, sin antecedentes familiares de MS o SB, con

un test genético negativo, y ausencia del patrón Brugada tipo I luego de un año de seguimiento, inferimos que el aquella muerte súbita, no se relacionó con un SB verdadero sino con una fenocopia de Brugada, relacionada con dosis tóxicas de propranolol. Si se hubiese conocido la ausencia de SB típico, probablemente la indicación de un CDI podría haberse evitado.

El mecanismo de las fenocopias de Brugada no está totalmente aclarado, probablemente se asocia a una susceptibilidad individual con una base genética relacionada a una canalopatía latente. En estos casos, en presencia de ciertas condiciones clínicas o farmacológicas donde se incrementa la disfunción de los canales iónicos responsables, se podrían generar las manifestaciones electrocardiográfica típica del patrón Brugada. Algo similar al mecanismo inducido por ciertos fármacos en el síndrome de QT prolongado.

Referencias

1. Priori SG; Wilde AA; Horie M; Cho Y, Behr ER; Berul C et al. "Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes." *Europace* 2013; 15: 1389
2. Branchuk A; Nguyen T; Ryu MH; Femenía F; Zareba W; Wilde AAM; et al. "Brugada Phenocopy: New terminology and proposed classification." *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17(4): 299-314
3. Aouate P; Clerc J; Viard P; Seoud J. "Propranolol intoxication revealing a Brugada Syndrome." *J CardiovascElectrophysiol.* 2005 Mar;16(3):348-51.
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;105:73-8.
5. Wolpert C; Echternach C; Veltmann C; Antzelevitch C; Thomas GP; Spehl S; et al. "Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome" *Heart Rhythm.* 2005 March; 2(3): 254-260.
6. Prasad S; Namboodiri; Thajudheen A, Singh G; Prabhu MA, Abhilash P; et al. "Flecainide challenge test: Predictors of unmasking of type 1 Brugada ECG pattern among those with non-type 1 Brugada ECG pattern". *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 16 (2016) 53-58