

Coexistencia de signo de Brugada durante proceso febril y vía accesoria: ¿Una curiosidad?

Dra. Margarita Dorantes Sánchez¹✉ , Dr. Roylán Falcón Rodríguez¹ , Dr. C. Jesús A. Castro Hevia¹ , Dr. Osmín Castañeda Chirino , Dr. Jesús M. Rojas-Velázquez  y Dra. Katherine de la Vega Valcárcel 

¹ Servicio de Arritmias y Estimulación Eléctrica Programada, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 19 de enero de 2023
Aceptado: 27 de febrero de 2023
Online: 18 de abril de 2023

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Imágenes

Las imágenes de las pruebas diagnósticas se muestran con el consentimiento informado, por escrito, del paciente.

Abreviaturas

AVM: arritmia ventricular maligna
CDAI: cardioversor-desfibrilador automático implantable
ECG: electrocardiograma
PBr: patrón de Brugada
VAcc: vía accesoria

✉ M Dorantes Sánchez
Instituto de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular
Calle 17 N° 702, Vedado
Plaza de la Revolución CP 10400
La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
dorantes@infomed.sld.cu

RESUMEN

La fiebre puede desenmascarar o exacerbar un patrón electrocardiográfico de Brugada. La asociación de éste con una vía accesoria es rara, pero resulta importante identificarla. Se presenta un varón asintomático, de 26 años de edad, con historia familiar de muerte súbita (padre y tío), y signo de Brugada desenmascarado por un proceso febril, con aparición espontánea posterior, y vía accesoria con taquicardia ortodrómica provocada durante el estudio electrofisiológico. Las pruebas diagnósticas convencionales fueron normales. El signo de Brugada y la vía accesoria lateral izquierda eran manifiestos e intermitentes. No se provocó arritmia ventricular maligna durante la estimulación eléctrica programada. Se realizó ablación exitosa de la vía accesoria. Actualmente se sigue por consulta externa, recibe quinidina y antipiréticos en caso necesario, y permanece asintomático.

Palabras clave: Signo de Brugada, Fiebre, Vía accesoria

Coexistence of Brugada Sign During a Febrile Episode and an Accessory Pathway: A Curiosity?

ABSTRACT

Fever can unmask or exacerbate an electrocardiographic Brugada pattern. Although its association with an accessory pathway is rare, its identification is important. We present the case of an asymptomatic 26-year-old male with a family history of sudden death (father and uncle) who exhibited a Brugada sign unmasked during a febrile episode, with subsequent spontaneous reappearance, in addition to an accessory pathway manifesting orthodromic tachycardia induced during the electrophysiological study. Conventional diagnostic tests were normal. Both the Brugada sign and the left lateral accessory pathway were evident yet intermittent. No malignant ventricular arrhythmia was induced during programmed electrical stimulation. Successful ablation of the accessory pathway was performed. The patient is currently followed on an outpatient basis, receiving quinidine and antipyretics as needed, and remains asymptomatic.

Keywords: Brugada sign, Fever, Accessory pathway

INTRODUCCIÓN

La asociación del síndrome o el patrón de Brugada (PBr) con una vía acce-

soria (VAcc) es rara, pero resulta importante identificarla¹⁻⁶. Ambas enfermedades pueden provocar arritmias graves: taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular en el primer caso, y fibrilación auricular por VAcc en el segundo. Además, la terapéutica farmacológica de una puede empeorar la otra; por ejemplo: el empleo de flecainida para el control de una taquicardia ortodrómica provocar un PBr e incluso originar una arritmia ventricular maligna (AVM).

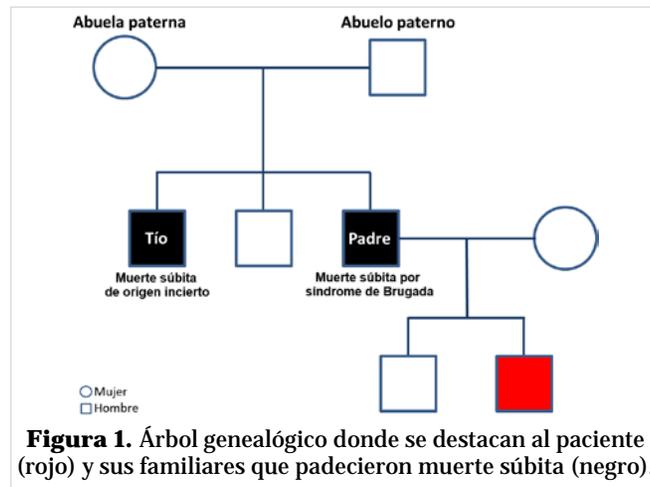
Se conoce que, en ocasiones, la fiebre desenmascara o exacerba un PBr (cerca del 2% de la población adulta asintomática) y se evidencia como una fenocopia o como cuando se emplean ciertos fármacos antiarrítmicos⁷⁻¹².

En este artículo se presenta un paciente con historia familiar de muerte súbita, PBr desenmascarado por un proceso febril, con aparición espontánea posterior, y VAcc con taquicardias ortodrómicas durante el estudio electrofisiológico.

CASO CLÍNICO

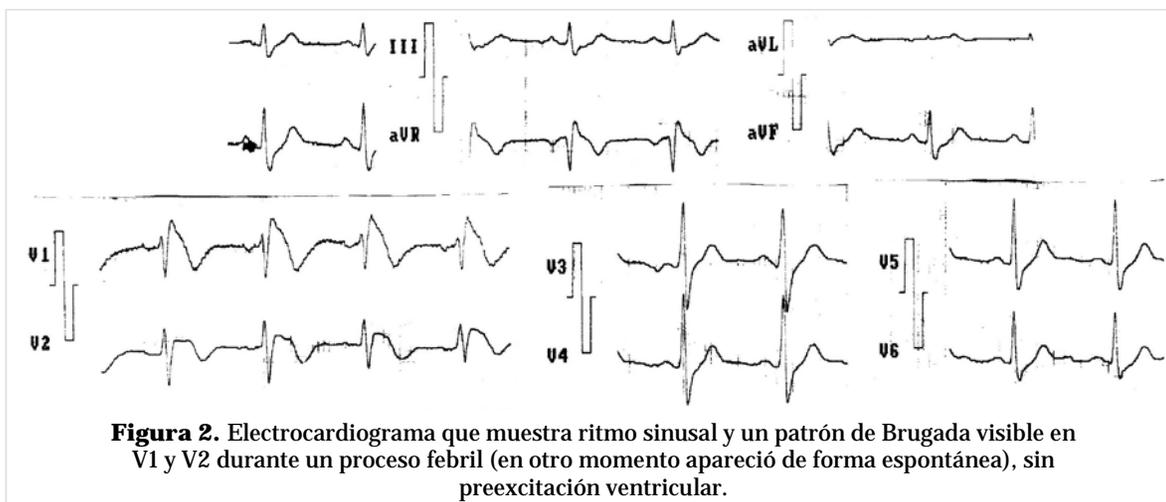
Paciente masculino de 26 años de edad, sin antecedentes patológicos personales, pero con historia familiar de padre fallecido por evento de muerte súbita en la madrugada, a los 46 años de edad (asintomático previamente, en una consulta se observó PBr en V₁ y V₂, sin seguimiento posterior); además, un tío paterno que falleció súbitamente de madrugada, a los 50 años de edad, de quien se ignoran otros datos (**Figura 1**).

El paciente en estudio estaba asintomático y negó



eventos de taquicardia. Durante un proceso respiratorio febril (negativo de COVID-19), se le realizó un electrocardiograma (ECG), por el antecedente familiar, y se observó el PBr. Fue ingresado en el Servicio de Arritmias y Estimulación Eléctrica donde se realizaron estudios diagnósticos convencionales que resultaron normales, no se demostró cardiopatía estructural.

El ECG basal durante los procesos febriles (temperaturas de 39,5°) mostraba ritmo sinusal y PBr en las derivaciones V₁ y V₂, sin otras alteraciones ni preexcitación ventricular (**Figura 2**). En algunos trazados sin fiebre ni PBr, se observaba ritmo sinusal con preexcitación ventricular: pequeña onda delta, con predominio de negatividad en aVL y de positividad en V₁ (**Figura 3**). Otros ECGs no mostraban PBr ni preexcitación ventricular. Durante su seguimiento,



presentó PBr sin proceso febril (**Figura 4**). En la estimulación eléctrica programada (catéteres en aurícula derecha, ventrículo derecho, haz de His y seno coronario), el ECG mostró preexcitación ventricular, intervalo HV corto y episodios de taquicardia ortodrómica (espontáneos y con estimulación, registro precoz del seno coronario distal, VAcc lateral izquierda [**Figuras 5 y 6**]), por lo que se realizó ablación exitosa de la vía.

No se provocó AVM durante la estimulación en el ápex ni en el tracto de salida del ventrículo derecho. En trazados posteriores, sin fiebre, apareció el PBr espontáneo. Fue egresado con quinidina (dosis de 600 mg en 24 horas) y antipiréticos en caso necesario, y se mantiene asintomático con seguimiento por consulta externa.

En conclusión, es un paciente con historia familiar de muerte súbita, VAcc lateral izquierda manifiesta intermitente, taquicardia ortodrómica y ablación exitosa de la VAcc; con PBr en

proceso febril y espontáneo, manifiesto e intermitente. Un hermano del paciente tiene ECG normal, sin signo de Brugada espontáneo.

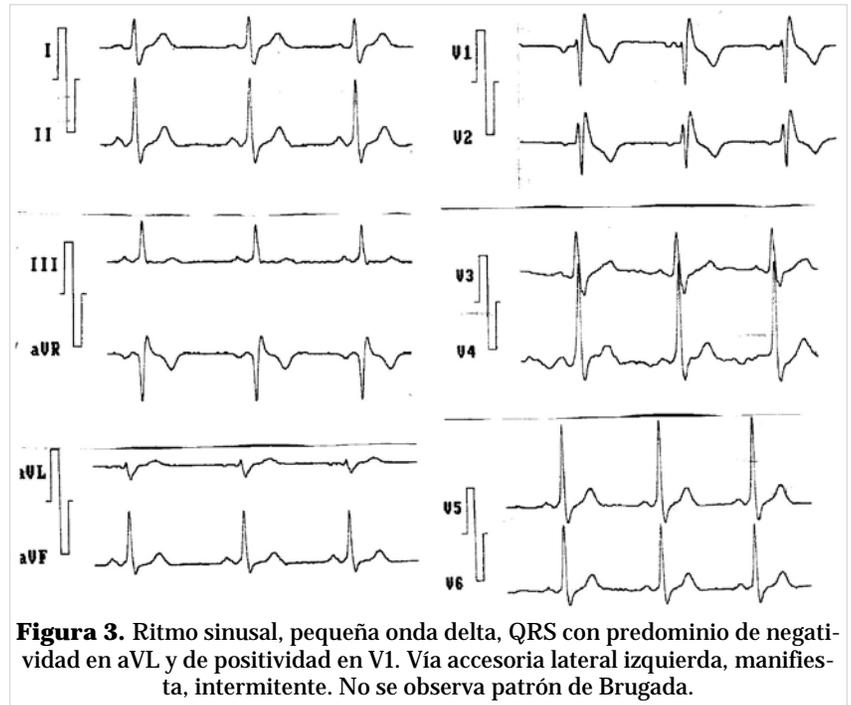


Figura 3. Ritmo sinusal, pequeña onda delta, QRS con predominio de negatividad en aVL y de positividad en V1. Vía accesoria lateral izquierda, manifiesta, intermitente. No se observa patrón de Brugada.

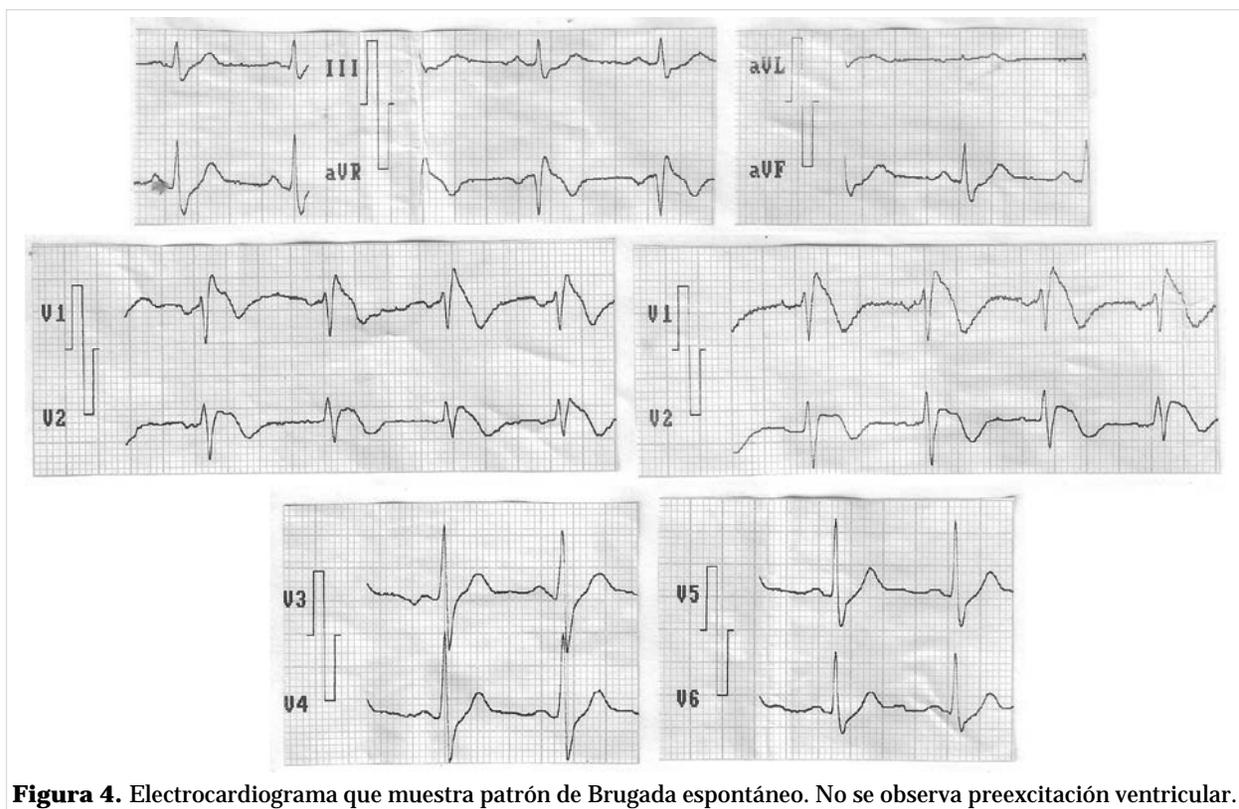


Figura 4. Electrocardiograma que muestra patrón de Brugada espontáneo. No se observa preexcitación ventricular.

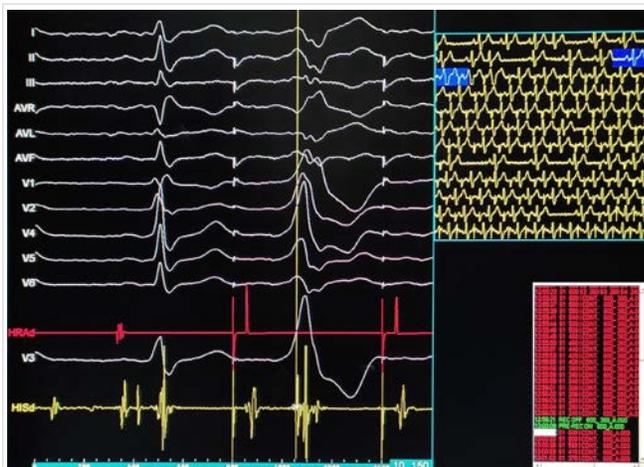


Figura 5. Estudio electrofisiológico: Primer complejo sinusal, intervalos AH y HV normales; segundo complejo, con estimulación en aurícula derecha se observa preexcitación ventricular, deflexión hisiana inmersa en el ventriculograma, vía accesoria lateral izquierda.

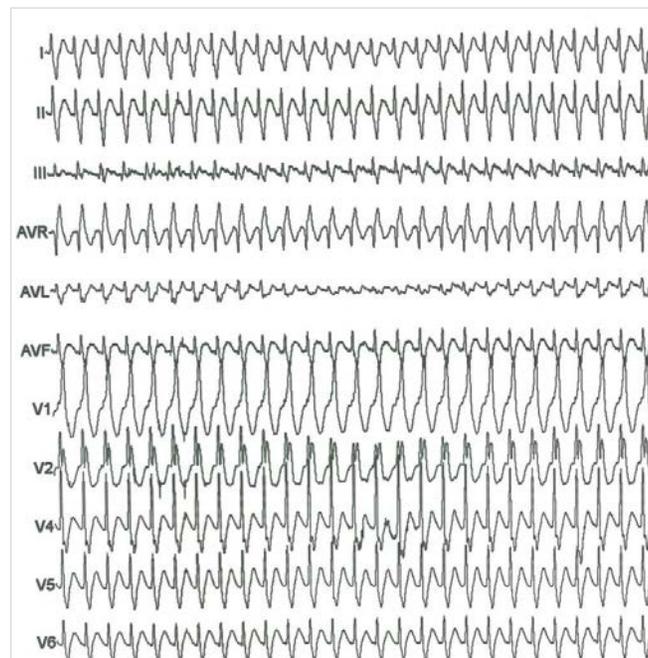


Figura 6. Taquicardia ortodrómica (espontánea y con estimulación).

COMENTARIO

El PBr inducido por fiebre es una entidad clínica reconocida (¿maligna?). Su verdadera frecuencia en sujetos asintomáticos no se conoce, quizás sea más frecuente de lo estimado, pues su presencia no se excluye sistemáticamente. Algunos estudios genéticos han identificado mutaciones causantes de la enfermedad. Actualmente, y luego de muchas polémicas, se considera que los pacientes con el signo inducido por fiebre, son portadores de la enfermedad. El grupo de Israel¹⁰, observó con mayor frecuencia el PBr en pacientes con estado febril que en los afebriles; estudiaron 402 sujetos con fiebre y 909 afebriles, todos asintomáticos, durante un seguimiento de 30 meses, y el PBr fue 20 veces más frecuente en el primer grupo (2,0% vs. 0,1%). La fiebre precipitó arritmias en el 18% de su serie de pacientes sintomáticos, con paro cardíaco y síndrome de Brugada.

Un estado febril puede desenmascarar un PBr en el ECG e incluso provocar una AVM. La aceleración de la inactivación del canal de sodio (Na^+) es sensible a la temperatura (por la mutación del aminoácido T1620M), se observa a temperaturas fisiológicas, no a la del ambiente y se exagera a temperaturas superiores. En 1999 se estudió la expresión funcional de esta mutación genética, identificada en pacientes con síndrome de Brugada y se demostró que la pérdida de función de la corriente del canal de Na^+ se acentuaba a altas temperaturas, lo que sugirió

que la fiebre desencadenaba el signo electrocardiográfico. Los efectos sobre el canal de Na^+ mutante dan lugar a la reducción de la corriente de sodio (I_{Na}) a temperaturas elevadas (incapacidad de ese canal de expresarse a temperaturas altas y aumento de la reducción de dicha corriente a temperaturas superiores), lo que acentúa o desenmascara la elevación del ST durante un proceso febril, con aparición de un PBr^{9,10,12}. Se describen formas congénitas, adquiridas, fenocopias y factores precipitantes de este patrón, pero también existe una susceptibilidad individual.

La inactivación prematura del canal de Na^+ y las mutaciones del gen SCN5A se asocian a la función de los canales en relación con la temperatura, de manera que la fiebre puede desenmascarar el signo y provocar una AVM¹¹.

La rara coexistencia del PBr o el síndrome de Brugada con una VAcc, fue descrita por primera vez por Eckhardt *et al.*¹³, en el 2001. En la serie de Brugada de uno de los autores de este artículo (JACH), se encontró dicha asociación en 1 de 126 pacientes, sintomáticos y asintomáticos (0,8%); y en el servicio donde trabaja (La Habana, Cuba) se diagnosticaron otros dos casos con PBr y VAcc¹⁴.

Hasta ahora no se ha establecido una relación directa ni genética entre estas enfermedades y se con

sideran dos hechos separados, ¿pura casualidad?⁴. Su importancia radica en que ambas pueden originar arritmias trascendentes: taquicardia ventricular polimórfica y fibrilación ventricular en el primer caso, y fibrilación auricular con conducción anterógrada por VAcc e hipoxia más fibrilación ventricular, en el segundo. Se asocian con frecuencia a eventos de fibrilación auricular y el tratamiento de una podría empeorar la evolución de la otra (por ejemplo, al tratar una taquicardia ortodrómica con flecainida o propafenona, se puede provocar o empeorar un PBr y originar una AVM). Es necesario pensar en esta posible asociación y, en ocasiones, recurrir al estudio electrofisiológico para descubrir una VAcc, o a una prueba farmacológica para desenmascarar un PBr³. El síndrome de Brugada, entendido como una canalopatía, recientemente se ha reconocido como una entidad orgánico-funcional, con alteraciones estructurales asociadas a las genéticas y sin afectación exclusiva de los canales iónicos.

Discutamos algunos aspectos en torno a este paciente: la historia familiar de muerte súbita (padre y tío) y la rara asociación del PBr (desenmascarado primero por fiebre y luego presente de manera espontánea), con una VAcc. Es curioso que cuando se presentaba el PBr (espontáneo o por proceso febril), nunca hubo preexcitación ventricular, coexistían en diversos momentos pero no coincidían en el tiempo. El hecho de que en algún momento se haya presentado el signo espontáneamente, cambia el pronóstico del paciente, que transita hacia un mayor riesgo.

En la estimulación eléctrica programada no se provocaron AVM, de haber sido así, la conducta habría variado notablemente, con colocación de un cardioversor-desfibrilador automático (CDAI). Este asunto ha sido muy discutido: algunos autores basan la conducta terapéutica de sujetos asintomáticos, en el resultado de la estimulación eléctrica programada; otros consideran que la fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular polimórfica, provocadas en el laboratorio, son respuestas inespecíficas que pueden ser incongruentes con la clínica (falsos positivos o negativos), por lo que esta estimulación puede fallar para predecir futuros eventos arrítmicos graves en la vida real. El estudio electrofisiológico ayuda a estratificar riesgo pero no dice la última palabra en cuanto al riesgo real de que se originen AVM, así se informa en los estudios FINGER¹⁵ (Francia, Italia, Holanda [Netherlands], Alemania [Germany]), PRELUDE (*PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE*)¹⁶ y en nuestra propia experiencia.

Una de las causas de incongruencia entre el resultado en el laboratorio y la clínica, es que la hora pico de elevación del ST en las derivaciones V₁-V₂, y de mayor riesgo de arritmogénesis, es la madrugada, y la estimulación eléctrica programada suele realizarse en otro horario.

En este caso, se prescribió tratamiento con quinidina (600 mg en 24 horas), por el riesgo potencial de aumento del signo y posible origen de una AVM (el fármaco inhibe la corriente transitoria rápida de salida de potasio [I_{to}] y restaura la homogeneidad eléctrica).

Traub *et al.*¹², informaron el caso de un sujeto asintomático con PBr inducido por fiebre, en el estudio electrofisiológico se provocó flutter ventricular, se implantó CDAI y durante dos años se mantuvo asintomático. Se discute el valor real de la estimulación para decidir la conducta terapéutica en este caso y predecir eventos de AVM y de muerte súbita. En general, los asintomáticos tienen bajo riesgo, pero existía la posibilidad de implantar un cardioversor no interno o de administrar quinidina.

La fiebre puede modular la expresión funcional de los canales mutantes de otros genes responsables del síndrome de Brugada. El canal de Na⁺ y otros, modifican su estado funcional en dependencia de la temperatura, que altera su permeabilidad¹¹. La cinética de los canales de Na⁺ tiene fuerte dependencia de la temperatura, a mayor temperatura, más rápida es su activación e inactivación. Las corrientes de Na⁺ modulan la excitabilidad y la conducción en el corazón, y participan en el control de la repolarización y de la refractariedad^{7,9,11}. También se habla de sujetos más o menos susceptibles.

González Rebollo *et al.*¹⁷, estudiaron un paciente con síndrome de Brugada y paro cardíaco por fibrilación ventricular, implantaron un CDAI y estuvo asintomático por 4 años, pero luego presentó cinco episodios de fibrilación ventricular durante procesos febriles.

Algunas visiones son pesimistas en cuanto a la presencia del PBr inducido por fiebre. Junttila *et al.*¹⁸, en su serie de 16 pacientes con esta enfermedad, encontró 10 con paro cardíaco o síncope. La fiebre precipitó las arritmias en el 18% de los pacientes con síndrome de Brugada y paro cardíaco según informe de Asmin *et al.*¹⁹. Sin embargo, la mayor parte de los paros cardíacos no se presentan durante el seguimiento de estos pacientes sino en el evento que incidentalmente descubre el diagnóstico durante la fiebre, de manera que habría una sobreestimación del riesgo a largo plazo.

Algunas ideas y consideraciones finales al atender estos pacientes

La asociación de un PBr o un síndrome de Brugada con una VAcc es rara, pero resulta importante diagnosticarla para lograr un abordaje terapéutico adecuado. Ambas enfermedades pueden producir arritmias graves y el tratamiento de una, empeorar la otra.

Para saber de esta coexistencia, en ocasiones hay que recurrir a la estimulación eléctrica programada y descubrir una VAcc, o a la prueba farmacológica y evidenciar un PBr. La intermitencia del PBr o de la vía, puede oscurecer el diagnóstico.

El PBr inducido por fiebre es frecuente, y la conducta a seguir, variable: observación, medidas anti-piréticas en caso necesario, quinidina, y CDAI con o sin quinidina. La decisión depende de varios factores: la historia familiar, la presencia espontánea del PBr, la presentación clínica y el resultado de la estimulación eléctrica programada.

¿Qué hacer? ¿No tomar medida terapéutica alguna por el momento, sólo seguimiento, observación y antipiréticos en caso necesario? ¿Administrar quinidina? ¿Colocar un CDAI (recordar las frecuentes complicaciones del dispositivo de no ser necesario) con o sin quinidina? ¿Basar la conducta en el resultado del estudio electrofisiológico?

La estimulación eléctrica puede ofrecer falsos positivos, porque la respuesta puede ser inespecífica y la predicción de arritmia en la clínica es incierta. El resultado negativo es más confiable en cuanto a congruencia con la evolución clínica, aunque puede haber falsos negativos.

Si el paciente tiene implantado previamente un CDAI, la fiebre puede provocar una AVM con descargas del equipo.

En cuanto a la vía accesoria, es preferible realizar su ablación para evitar el empleo de fármacos que podrían provocar el PBr.

Sin lugar a dudas, la dificultad de decidir la mejor conducta terapéutica para estos pacientes es evidente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khazan B, Curl K, Ho R. Brugada Pattern With a Concurrent Accessory Pathway. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(8):911-2. [DOI]
2. Erdoğan O. Coexistence of Wolff-Parkinson-White and Brugada ECG. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018; 46(6):433-4. [DOI]
3. Aksan G, Tezcan M, Çevrim Ö, Elitok A, Bilge AK. Coexistence of Brugada and Wolff Parkinson White syndromes: A case report and review of the literature. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018;46(6): 488-93. [DOI]
4. Kaiser E, Sacilotto L, Darrieux F, Sosa E. Coexistence of Wolff-Parkinson-white and Brugada syndrome: mere curiosity? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(5):504-7. [DOI]
5. Bodegas AI, Arana JI, Vitoria Y, Arriandiaga JR, Barrenetxea JI. Brugada syndrome in a patient with accessory pathway. *Europace.* 2002;4(1):87-9. [DOI]
6. Jaiswal A, Heretis K, Goldberg S. Coexistent Brugada Syndrome and Wolff-Parkinson-White Syndrome: What is the Optimal Management? *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2013;13(5):173-7. [DOI]
7. Martini B, Martini N, Dorantes Sánchez M, Márquez MF, Zhang L, Fontaine G, *et al.* Pistas de una enfermedad orgánica subyacente en el síndrome de Brugada. *Arch Cardiol Mex.* 2017;87(1):49-60. [DOI]
8. De Roy L, Popescu E, Floria M, Blommaert D, Deceuninck O, Collet B, *et al.* Variable morphologies of preexcitation due to a concomitant Brugada pattern. *J Interv Card Electrophysiol.* 2007; 20(1-2):39-41. [DOI]
9. Brugada P, Brugada J, Brugada R. Síndrome Brugada. Del laboratorio a la clínica. J&C Ediciones Médicas; 2006.
10. Adler A, Topaz G, Heller K, Zeltser D, Ohayon T, Rozovski U, *et al.* Fever-induced Brugada pattern: how common is it and what does it mean? *Heart Rhythm.* 2013;10(9):1375-82. [DOI]
11. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, *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(5):659-70. [DOI]
12. Traub D, Fonseka N, Priori S. ST-segment elevation in the setting of a febrile illness. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011;16(3):303-7. [DOI]
13. Eckardt L, Kirchhof P, Johna R, Haverkamp W, Breithardt G, Borggrefe M. Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(9 Pt 1):1423-4. [DOI]
14. Dorantes Sánchez M, Borroto González E, Castro Hevia JA, Martínez López F, Castañeda Chirino O, Falcón Rodríguez R, *et al.* Preexcitación ventricular y signo de Brugada coexistentes: Una rara en-

- tividad. CorSalud [Internet]. 2022 [citado 14 Ene 2023];14(2):193-8. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/854/1480>
15. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, 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(5):635-43. [DOI]
 16. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, *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]
 17. González Rebollo JM, Hernández Madrid A, García A, García de Castro A, Mejías A, Moro C. Fibrilación ventricular recurrente durante un proceso febril en un paciente con síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(5):755-7. [DOI]
 18. Junttila MJ, Gonzalez M, Lizotte E, Benito B, Vernooy K, Sarkozy A, *et al.* Induced Brugada-type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias. *Circulation*. 2008;117(14):1890-3. [DOI]
 19. Amin AS, Meregalli PG, Bardai A, Wilde AA, Tan HL. Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada syndrome. *Ann Intern Med*. 2008;149(3):216-8. [DOI]