

## La controversia de la utilidad de la estimulación ventricular para la estratificación de riesgo en el síndrome de Brugada

### *Debate on the usefulness of ventricular stimulation for risk stratification in Brugada syndrome*

Dr. Manlio F. Márquez<sup>✉</sup> y Dr. Manuel Cárdenas

Departamento de Electrocardiología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D.F. México.

*Full English text of this article is also available*

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Palabras clave:** Estimulación eléctrica, Marcapasos, Síndrome de Brugada

**Key words:** Electrical pacing, Pacemaker, Brugada Syndrome

El artículo que presentan en este número de la revista CorSalud los doctores Dorantes y Trung<sup>1</sup>, constituye una excelente revisión de un tema que, como bien ellos señalan, es todavía motivo de gran controversia. Vale la pena hacer un pequeño comentario histórico para situar apropiadamente al lector en esta controversia.

El ahora denominado síndrome de Brugada fue descrito en 1992 por dos de los tres hermanos Brugada, Pedro y Josep<sup>2</sup>. Ellos lograron reunir una serie de 8 casos que en su análisis compartían tres características: bloqueo de rama derecha del haz de His, elevación del segmento ST y muerte súbita. Es interesante señalar que el síndrome se ha ido delimitando paulatinamente a lo largo de todos estos años. Ahora se sabe, por ejemplo, que no todos los casos se asocian con muerte súbita (son los llamados “Brugadas asinto-

máticos”), y que no todos los casos con el patrón electrocardiográfico característico tienen en realidad la enfermedad.

El establecer un diagnóstico diferencial fue desde un inicio una parte importante del diagnóstico pero en la actualidad se ha visto que existen tantos casos que simulan el patrón electrocardiográfico de un síndrome de Brugada, que se han acuñado con el término “fenocopias de Brugada” para distinguirlos adecuadamente<sup>3</sup>. Este término bien puede sustituir a los de “pseudobrugada” o “Brugada-like”. Significativo lo es también el hecho de que se ha visto que no todos los casos tienen un verdadero bloqueo de rama derecha sino que en la mayoría de los casos, en realidad se trata de una imagen de bloqueo de rama derecha<sup>4,5</sup>. Por otro lado, no menos importante, la afirmación inicial de los hermanos Josep y Pedro Brugada de que no existía una alteración estructural subyacente, se ha venido abajo debido a la publicación de múltiples casos donde sí se han logrado demostrar anomalías anatómicas subyacentes; de hecho, uno de los primeros casos de la enfermedad, diagnosticado por el Dr. Pedro Brugada, fue enviado al Dr. Guy Fontaine y él encontró

✉ MF Márquez

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez  
Juan Badiano N° 1. Col. Sección XVI.

Delegación Tlalpan. CP 14080. México, D.F. México.

Correo electrónico: [manlio.marquez@gmail.com](mailto:manlio.marquez@gmail.com)

evidencia de una infiltración grasa intramiocárdica<sup>6,7</sup>.

Hay que hacer justicia y señalar que en realidad no fueron los hermanos Brugada los primeros en describir dicho patrón electrocardiográfico y su asociación con la muerte súbita. Ya el grupo de la Universidad de Padua había publicado en 1988 y 1989, sendos artículos en una revista francesa<sup>8</sup> y en una estadounidense<sup>9</sup>, donde mostraban casos de patrones electrocardiográficos que ahora sabemos corresponden al síndrome de Brugada. Ellos hicieron notar este hecho en una carta al editor del JACC (*Journal of the American College of Cardiology*)<sup>10</sup>. De hecho, el grupo de los doctores Andrea Nava y Bortolo Martini han hecho contribuciones muy relevantes a esta afección, las cuales se pueden encontrar de forma detallada en un capítulo de un libro reciente sobre muerte súbita<sup>11</sup>. Por varias razones, incluyendo su insistencia en que sí existían alteraciones estructurales subyacentes y por el hecho de que ellos los habían catalogado como displasia arritmogénica del ventrículo derecho, entre otros motivos, los trabajos de los doctores italianos no recibieron la misma atención que la publicación de los doctores Brugada. Gracias a estos últimos, muchos otros médicos e investigadores lograron identificar también pacientes que poseían las mismas características y se dio una explosión en el número de comunicaciones al respecto de esta enfermedad. Actualmente, después de 23 años, la búsqueda en Google con las palabras “*Brugada syndrome*” arroja más de 330.000 resultados, mientras que la búsqueda en PubMed/MEDLINE informa de 2.599 artículos científicos.

Pasemos ahora sí, al tema en cuestión. La pregunta a responder es ¿cuál es el papel de la estimulación eléctrica ventricular para decidir el implante de un desfibrilador en el síndrome de Brugada? Nuevamente, es importante el contexto histórico. La estimulación eléctrica ventricular en el síndrome de Brugada inició cuando aún no teníamos muchos datos acerca del pronóstico de esta enfermedad. Se empezó a utilizar de manera similar a como se hizo anteriormente en la cardiopatía isquémica, así como en otras enfermedades asociadas con arritmias ventriculares malignas<sup>12</sup>. La finalidad fue igualmente tratar de identificar a aquellos sujetos que, por desarrollar arritmias ventriculares durante la estimulación ventricular, estuviesen en riesgo de muerte súbita y, por lo tanto, pudieran beneficiarse de un desfibrilador automático implantable. Como bien señalan Dorantes y Trung<sup>1</sup>, la serie inicial corrió a cargo de los descubridores de este sín-

drome, los doctores Brugada, quienes mostraron resultados aparentemente útiles de dicha estimulación eléctrica programada para la estratificación del riesgo en esta enfermedad. Sin embargo, paulatinamente fueron surgiendo resultados de otros grupos que contradecían lo que informaban los hermanos Brugada, al señalar que el valor predictivo de la estimulación eléctrica ventricular era en realidad muy pobre, y que no servía para estratificar el riesgo de muerte súbita. De ahí surgió la controversia, que persiste hasta el momento actual pero que, después de múltiples estudios hechos por diversos grupos distintos a los de los hermanos Brugada, y que son muy bien analizados y presentados por los doctores Dorantes y Trung<sup>1</sup>, nos llevan a afirmar que la estimulación ventricular programada no tiene un papel significativo en la estratificación del riesgo en el síndrome de Brugada.

Esta afirmación está respaldada por el último informe de expertos de la *Heart Rhythm Society*<sup>13</sup>. Como ellos bien señalan, si el paciente ya presentó un episodio de paro cardíaco reanimado con éxito, debe implantarse un desfibrilador; si, por otro lado, el paciente se encuentra asintomático, su riesgo es tan bajo que no es necesario ni hacer el estudio electrofisiológico, ni implantar un desfibrilador. Los autores analizan y detallan los resultados de la estimulación eléctrica programada para otras enfermedades asociadas con muerte súbita que antes habían sido catalogadas, como fibrilación ventricular idiopática o primaria. Del análisis se desprende que el síndrome de Brugada es una entidad propia. La experiencia de los autores es clara al respecto. También señalan claramente por qué debemos tener cuidado en la indicación de un desfibrilador, sobre todo en lo que a posibles complicaciones se refiere. En este sentido es importante considerar que muchos de los pacientes con síndrome de Brugada son hombres jóvenes que van a requerir varios dispositivos a lo largo de su vida, lo que incrementa sustancialmente el riesgo de dichas complicaciones, no sólo en lo referente al implante sino también en las consecuencias psicológicas tanto de las descargas apropiadas como de aquellas inapropiadas. La utilidad de la quinidina<sup>14,15</sup> y la problemática de su escasez en muchos países<sup>16</sup> son tratadas en forma clara por los autores.

Queremos terminar este Editorial haciendo mención de un libro próximo a publicarse por parte de la Sociedad Dominicana de Cardiología y que cuenta con el aval de la Sociedad Interamericana de Cardiología<sup>17</sup>.


Se trata de una monografía sobre la muerte súbita donde se aborda en forma detallada este importante problema de salud pública y donde, por supuesto, hay mención al síndrome de Brugada.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dorantes M, Trung P. Estimulación eléctrica programada del corazón en el síndrome de Brugada. Parte II: Variaciones sobre un mismo tema. *CorSalud* [Internet]. 2015 [citado 31 Jul 2015];7:202-13. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2015/v7n3a15/eepc-brugada2.html>
2. 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;20:1391-6.
3. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AA, Shimizu W, *et al*. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17:299-314.
4. Márquez MF, Bisteni A, Medrano G, De Micheli A, Guevara M, Iturralde P, *et al*. Dynamic electrocardiographic changes after aborted sudden death in a patient with Brugada syndrome and rate-dependent right bundle branch block. *J Electrocardiol*. 2005;38:256-9.
5. Pérez-Riera AR, Ferreira Filho C, de Abreu LC, Ferreira C, Yanowitz FG, Femenia F, *et al*. Do patients with electrocardiographic Brugada type 1 pattern have associated right bundle branch block? A comparative vectorcardiographic study. *Europace*. 2012;14:889-97.
6. Aliot E, Clementy J, Prystowsky E. *Fighting Sudden Cardiac Death*. New York: Futura Publishing; 2000.
7. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, *et al*. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1374-450.
8. Nava A, Canciani B, ML S, Martini B, Buja G. La repolarisation precocce dans les precordiales droites: trouble de la conduction intraventriculaire droite? *Correlations de l'electrocardiographie-vectocardiographie avec l'electrophysiologie*. *Mises a Jour Cardiol*. 1988;15:157-9.
9. Martini B, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, *et al*. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J*. 1989;118:1203-9.
10. Martini B, Nava A, Canciani B, Thiene G. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22:633.
11. Martini B, Wu J, Nava A. A rare lethal syndrome in search of its identity: Sudden death, right bundle branch block and ST segment elevation. En: Wu J, Wu J, eds. *Sudden death: Causes, risk factors and prevention*. Tampa, FL: Nova Biomedical; 2013. p. 2-39.
12. González-Hermosillo J, Marquez MF, Cárdenas M. *Risk stratification for sudden cardiac death*. USA: McGraw Hill; 2004.
13. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, *et al*. HRS/EHRA/APHR Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia document endorsed by HRS, EHRA, and APHR in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Hear Rhythm*. 2013;10:1932-63.
14. Márquez MF, Salica G, Hermosillo AG, Pastelín G, Gómez-Flores J, Nava S, *et al*. Ionic basis of pharmacological therapy in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:234-40.
15. Márquez MF, Bonny A, Hernández-Castillo E, De Sisti A, Gómez-Flores J, Nava S, *et al*. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: a case series and literature review. *Heart Rhythm*. 2012;9:1995-2000.
16. Viskin S, Antzelevitch C, Márquez MF, Belhassen B. Quinidine: a valuable medication joins the list of "endangered species". *Europace*. 2007;9:1105-6.
17. Encarnación Roa C, Núñez Ayala E. *Muerte Súbita Cardíaca*. República Dominicana: CTO Editorial, SL; 2015.

## Debate on the usefulness of ventricular stimulation for risk stratification in Brugada syndrome

### *La controversia de la utilidad de la estimulación ventricular para la estratificación de riesgo en el síndrome de Brugada*

Manlio F. Márquez , MD; and Manuel Cárdenas, MD

Department of Electrocardiology. Ignacio Chávez National Institute of Cardiology. México, D.F. México.

*Este artículo también está disponible en español*

#### ARTICLE INFORMATION

**Key words:** Electrical stimulation, Pacemaker, Brugada Syndrome

**Palabras clave:** Estimulación eléctrica, Marcapasos, Síndrome de Brugada

The article by Dorantes and Trung<sup>1</sup>, published in this issue of the journal CorSalud, provides an excellent review of a topic which, as they say, is still a matter of great controversy. It is worthwhile to do a brief historical commentary to properly situate the reader in this debate.

The now called Brugada syndrome was described in 1992 by two of the three Brugada brothers, Pedro and Josep<sup>2</sup>. They managed to gather a series of 8 cases which, in their analysis, shared three characteristics: right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. Interestingly, the syndrome has been gradually defined along all these years. We now know, for example, that not all cases are associated with

sudden death (the so-called “asymptomatic Brugada syndrome patients”), and that not all cases with the characteristic electrocardiographic pattern actually have the disease.

Establishing a differential diagnosis was from the beginning an important part of the diagnosis; however, so many cases simulating the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome have been found now that the term “Brugada phenocopy” has been coined to distinguish them correctly<sup>3</sup>. This term may well replace “pseudo-Brugada” or “Brugada-like”. It is also significant that not all cases have a true right bundle branch block but in most cases it is actually an image of a right bundle branch block<sup>4,5</sup>. On the other hand, and not less important, the initial statement by Pedro and Josep Brugada that there was no underlying structural abnormality has crumbled due to the publication of several cases where underlying anatomical abnormalities have been demonstrated; in fact, one of the first cases of the disease, diagnosed by Dr. Pedro Brugada, was sent to Dr. Guy Fontaine and he found evidence of intramyocardial fatty infiltration<sup>6,7</sup>.

 MF Márquez

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez  
Juan Badiano N° 1. Col. Sección XVI.

Delegación Tlalpan. CP 14080. México, D.F. México.

E-mail address: [manlio.marquez@gmail.com](mailto:manlio.marquez@gmail.com)

To be fair, it is necessary to note that the Brugada brothers were not the first to describe this electrocardiographic pattern and its association with sudden death. In 1988 and 1989, the group of the University of Padua had already published two articles, in a French journal<sup>8</sup> and an American journal<sup>9</sup>, where they reported cases with electrocardiographic patterns that we now know are of the Brugada syndrome. They noted this fact in a letter to the editor of the *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*<sup>10</sup>. In fact, the group of Dr. Andrea Nava and Dr. Bortolo Martini has made very important contributions to this condition, which can be found in detail in a chapter of a recent book on sudden death<sup>11</sup>. For several reasons, including their insistence that there were underlying structural alterations, and due to the fact that they had classified it as arrhythmogenic right ventricular dysplasia, the work of the Italian doctors did not receive the same attention as the publication of the Brugada doctors. Thanks to the Brugada brothers, many other doctors and researchers were also able to identify patients with the same characteristics and there was a sudden increase in the number of reports regarding this disease. Today, after 23 years, a search in Google with the words “Brugada syndrome” yields more than 330 000 results, while a search in PubMed/MEDLINE reports 2 599 scientific articles.

Let us go into the subject matter now. The question to answer is: what is the role of ventricular electrical stimulation in deciding the implantation of a defibrillator in Brugada syndrome? Again, the historical context is important. Ventricular electrical stimulation in Brugada syndrome began when we did not have many details about the prognosis of the disease. It began to be used much like it was used before in ischemic heart disease and other diseases associated with malignant ventricular arrhythmias<sup>12</sup>. The purpose was also to try to identify those subjects who were at risk of sudden death, taking into account whether they develop ventricular arrhythmias during ventricular stimulation; therefore, they could benefit from an implantable cardioverter defibrillator. As Dorantes and Trung<sup>1</sup> point out, the initial series was given by the discoverers of the syndrome, the Brugada doctors, who showed apparently useful results of that programmed electrical stimulation for risk stratification in this disease. However, results from other groups were gradually emerging, contradicting what the Brugada brothers reported. They noted that the predictive value of ventricular

electrical stimulation was actually very poor, and that it was not useful to stratify the risk of sudden death. This is the origin of the controversy, which persists to the present time. However, after the conduction of several studies by various groups other than the Brugada brothers, which were very well analyzed and presented by Dorantes and Trung<sup>1</sup>, it is possible to state that programmed ventricular stimulation does not have a significant role in risk stratification for Brugada syndrome.

This assertion is supported by the latest report by experts from the Heart Rhythm Society<sup>13</sup>. As they rightly point out, if the patient already had an episode of sudden death or resuscitated cardiac arrest, a defibrillator must be implanted; on the other hand, if the patient is asymptomatic, the risk is so low that it is not necessary to conduct an electrophysiological study, nor implant a defibrillator. The authors analyze and detail the results of programmed electrical stimulation for other diseases associated with sudden death that had previously been classified as idiopathic or primary ventricular fibrillation. The analysis shows that Brugada syndrome is an entity. The experience of the authors is clear on this. They also point out clearly why we must be careful in indicating a defibrillator, especially with regard to possible complications. In this sense it is important to consider that many patients with Brugada syndrome are young men who will require multiple devices throughout their life, which substantially increases the risk of these complications, not only in relation to the implant but also regarding the psychological consequences of both appropriate and inappropriate electric shocks. The usefulness of quinidina<sup>14,15</sup> and the problem of its scarcity in many countries<sup>16</sup> are treated clearly by the authors.

We would like to finish this Editorial making mention of a forthcoming book by the Dominican Society of Cardiology with the backing of the Inter-American Society of Cardiology<sup>17</sup>. It is a monograph on sudden death which addresses in detail this major public health issue, and it includes, of course, Brugada syndrome.

## REFERENCES

1. Dorantes M, Trung P. Estimulación eléctrica programada del corazón en el síndrome de Brugada. Parte II: Variaciones sobre un mismo tema. *CorSalud* [Internet]. 2015 [citado 31 Jul 2015];7:202-13. Disponible en:



- <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2015/v7n3a15/eepc-brugada2.html>
2. 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;20:1391-6.
  3. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AA, Shimizu W, *et al.* Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17:299-314.
  4. Márquez MF, Bisteni A, Medrano G, De Micheli A, Guevara M, Iturralde P, *et al.* Dynamic electrocardiographic changes after aborted sudden death in a patient with Brugada syndrome and rate-dependent right bundle branch block. *J Electrocardiol.* 2005;38:256-9.
  5. Pérez-Riera AR, Ferreira Filho C, de Abreu LC, Ferreira C, Yanowitz FG, Femenia F, *et al.* Do patients with electrocardiographic Brugada type 1 pattern have associated right bundle branch block? A comparative vectorcardiographic study. *Europace.* 2012;14:889-97.
  6. Aliot E, Clementy J, Prystowsky E. *Fighting Sudden Cardiac Death.* New York: Futura Publishing; 2000.
  7. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, *et al.* Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22:1374-450.
  8. Nava A, Canciani B, ML S, Martini B, Buja G. La repolarisation precoce dans les precordiales droites: trouble de la conduction intraventriculaire droite? Correlations de l'electrocardiographie-vectocardiographie avec l'electrophysiologie. *Mises a Jour Cardiol.* 1988;15:157-9.
  9. Martini B, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, *et al.* Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J.* 1989;118:1203-9.
  10. Martini B, Nava A, Canciani B, Thiene G. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22:633.
  11. Martini B, Wu J, Nava A. A rare lethal syndrome in search of its identity: Sudden death, right bundle branch block and ST segment elevation. En: Wu J, Wu J, eds. *Sudden death: Causes, risk factors and prevention.* Tampa, FL: Nova Biomedical; 2013. p. 2-39.
  12. González-Hermosillo J, Marquez MF, Cárdenas M. *Risk stratification for sudden cardiac death. USA:* McGraw Hill; 2004.
  13. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, *et al.* HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Hear Rhythm.* 2013;10:1932-63.
  14. Márquez MF, Salica G, Hermosillo AG, Pastelín G, Gómez-Flores J, Nava S, *et al.* Ionic basis of pharmacological therapy in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:234-40.
  15. Márquez MF, Bonny A, Hernández-Castillo E, De Sisti A, Gómez-Flores J, Nava S, *et al.* Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: a case series and literature review. *Heart Rhythm.* 2012;9:1995-2000.
  16. Viskin S, Antzelevitch C, Márquez MF, Belhassen B. Quinidine: a valuable medication joins the list of "endangered species". *Europace.* 2007;9:1105-6.
  17. Encarnación Roa C, Núñez Ayala E. *Muerte Súbita Cardíaca.* República Dominicana: CTO Editorial, SL; 2015.