

**ELEVACIÓN DEL ST, BLOQUEO DE RAMA DERECHA Y MUERTE SÚBITA: SÍNDROME DE BRUGADA**

Enrique Asensio L,\*\* Benito Álvarez M,\* Enrique Lozano D,\* Alfonso Farías V,\* Ramón Brugada T,\*\*\*  
Pedro Brugada T,\*\*\*\* Josep Brugada T\*\*

**RESUMEN**

*El síndrome de Brugada es una de las principales causas de muerte súbita en adultos jóvenes sin enfermedad cardíaca estructural. Se trata de una enfermedad eléctrica cardíaca caracterizada por una mutación del gen SCN5A en el cromosoma 3, con transmisión autosómica dominante, que da lugar a una disfunción del canal de sodio. Esta se acompaña de un incremento en la  $I_{to}$  que implica pérdida del domo de la fase 2 del potencial de acción epicárdico. Esta alteración se asocia con una repolarización del tipo "Todo o nada" que origina una reentrada en fase dos. Dicha reentrada es la responsable de iniciar y perpetuar a las arritmias ventriculares (taquicardia o fibrilación ventricular) en estos pacientes. El patrón electrocardiográfico de bloqueo de rama derecha, elevación del ST de V1 a V3 y la presencia de muerte súbita o síncope son las características clínicas de este síndrome. En algunos enfermos es necesario realizar una prueba farmacológica con ajmalina o procainamida para evidenciar los cambios eléctricos.*

*El único tratamiento disponible en la actualidad es el desfibrilador automático implantable (DAI). Con este aparato se reduce la mortalidad desde un 40% anual a un 0% a diez años. El tratamiento farmacológico no es útil.*

**SUMMARY**

ST SEGMENT ELEVATION RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK AND SUDDEN DEATH: BRUGADA'S SYNDROME

*Brugada's syndrome is one of the main causes of sudden death in young adults without a structural heart disease. This is an electrical cardiac illness secondary to a mutation of SCN5A gene of chromosome 3 that has a dominant autosomic transmission pattern. This mutation implies the dysfunction of the sodium channel that increases the  $I_{to}$ , losing the dome of the epicardiac action potential phase two. An "all or none" repolarization pattern ensues and gives rise to a phase two reentry. This kind of reentry is responsible for the initiation and perpetuation of malignant ventricular arrhythmias among these patients. The clinical characteristics of the syndrome are the right bundle branch block, ST segment elevation from V1 to V3 leads and sudden death or syncope. In some patients, a pharmacological test must be done with ajmaline or procainamide to unmask the electrocardiographic changes. At present, the only effective treatment is the implantable cardioverter defibrillator (ICD). This device has the capability to reduce mortality from 40% annually to 0% at ten years. Pharmacological treatment is not useful.*

Laboratorio de Electrofisiología, Hospital Español de México. Av. Ejército Nacional 613. México 11560, D.F.

\* Laboratorio de Electrofisiología, Servicio de Cardiología, Hospital Español de México, México D.F.

\*\* Unitat d'Arítmies, Institut de Malalties Cardiovasculars, Hospital Clínic, Barcelona, España.

\*\*\* Baylor College of Medicine, Houston, Estados Unidos de Norteamérica.

\*\*\*\* Cardiovascular Research and Teaching Institute, Cardiovascular Center, Aalst, Bélgica.

Aceptado: 3 Febrero del 2000.

## RESUME

SUS-DECALAGE DU SEGMENT ST, BLOC DE BRANCHE DROIT ET MORT SUBITE: SYNDROME DE BRUGADA.

*Le syndrome de Brugada est une des principales causes de mort subite parmi les adultes jeunes sans maladie structurelle du coeur. C'est une maladie du coeur caractérisée par une mutation du gène SCN5A au chromosome 3, avec une transmission autosomique dominante, qui implique une dysfonction du canal de sodium. Ceci augmente  $I'_{to}$ , ce qui implique la perte du dôme de la phase deux du potentiel d'action de l'épicarde. Ces changements font une repolarisation du genre "tout ou rien", qui origine une rentrée en phase deux. Cette rentrée est responsable du commencement et de la perpétuation des arythmies ventriculaires malignes de ces malades. Le tableau électrocardiographique avec bloc de branche droit, élévation du segment ST sur les dérivation V1 à V3 et avec mort subite ou syncope, sont les caractéristiques propres à ce syndrome. Chez quelques malades, il est nécessaire de faire des preuves pharmacologiques avec ajmaline ou procainamide pour rendre évidents les changements électrocardiographiques. Le seul traitement effectif pour l'instant c'est le défibrillateur implantable. Avec ce dispositif la mortalité descend de 40% annuel à 0% à dix ans. Le traitement pharmacologique n'est pas utile.*

**Palabras clave:** Muerte súbita. Síncope. Síndrome de Brugada.

**Key words:** Sudden death. Syncope. Brugada syndrome.

## INTRODUCCIÓN

En 1992 se describió un síndrome caracterizado por la presencia de muerte súbita o síncope en enfermos con un corazón estructuralmente sano y con un patrón electrocardiográfico de elevación del ST en V1 a V3 y morfología similar a la de un bloqueo de rama derecha<sup>1</sup> (Síndrome de Brugada) (*Figura 1*). Las características familiares de este síndrome, que se transmite de manera autosómica dominante, y su letalidad, han implicado un importante impulso a la investigación genética en cardiología.

En países de la cuenca asiática como Laos o Tailandia, este síndrome es la principal causa de muerte súbita en adultos jóvenes: Se calcula que hasta un 50% de las muertes súbitas en pacientes con corazón estructuralmente sano son debidas al síndrome de Brugada.

Los cambios electrocardiográficos y la presentación clínica son los elementos diagnósticos más importantes, aparte de las pruebas farmacológicas en individuos en quienes se sospeche la entidad o en familiares de los que la padecen. Hasta el momento actual, el único tratamiento disponible es el implante de un Desfibrilador Automático Implantable (DAI).

Dadas las graves consecuencias de este tipo de trastorno eléctrico, es necesario que internistas y cardiólogos generales conozcan sus característi-

cas para detectarlo tempranamente y dar un tratamiento oportuno a la población, mayoritariamente joven y productiva, a la que afecta.<sup>2</sup>

## Historia y epidemiología:

Hace ya varias décadas en Oceanía, se describió un síndrome de muerte súbita nocturna denominado "Bangungut" en Filipinas o "Pokkuri" en Japón. El patrón electrocardiográfico de estos pacientes, que no había sido descrito, es peculiar y la relación familiar es franca.<sup>3</sup> En el primer reporte de 8 casos en 1992, se describió la asociación entre muerte súbita y bloqueo de rama derecha con elevación del ST de V1 a V2-V3.<sup>1</sup>

Actualmente se considera que el síndrome de Brugada es responsable del 4 al 12% de todas las muertes súbitas y de hasta un 50% de las muertes súbitas en pacientes con un corazón estructuralmente sano. Esta incidencia es aún mayor en hombres asiáticos menores de 50 años sin cardiopatía estructural. Estudios realizados en Japón para determinar la incidencia de los cambios electrocardiográficos sugestivos del síndrome en la población adulta, encontraron que el 0.05% de una muestra de 22,027 sujetos<sup>4</sup> y el 0.6% de otra muestra de 10,420 sujetos<sup>5</sup> los tenían. La incidencia en un grupo de 163,110 niños japoneses fue del 0.0006%.<sup>6</sup> Esto sugiere que el síndrome se mani-

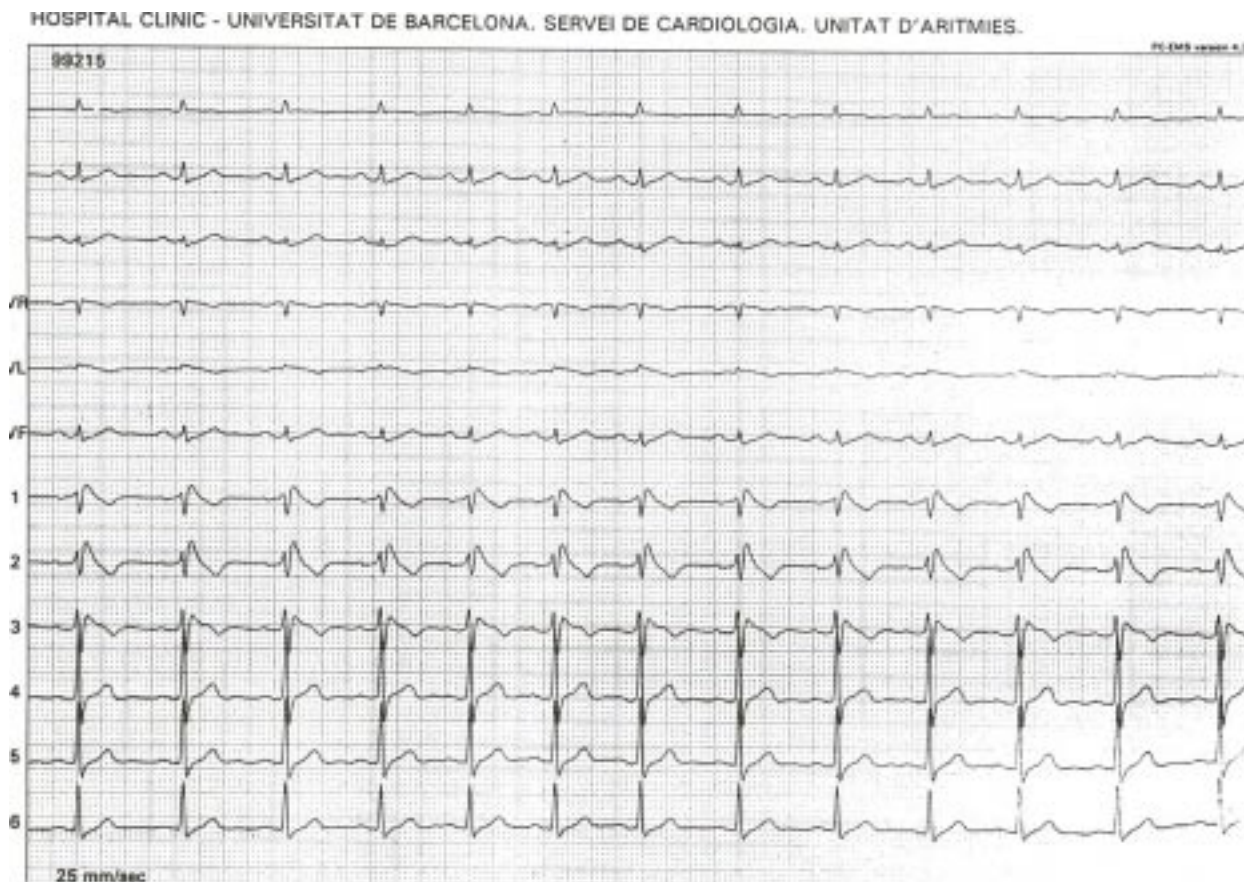


FIG. 1.

fiesta predominantemente en la edad adulta, lo que concuerda con la mayor incidencia de muerte súbita entre los 35 y los 40 años de edad en los portadores del problema. En Bélgica se calcula que uno de cada 100,000 habitantes es portador del síndrome. Según diversos reportes, la incidencia real del problema está seguramente subestimada en los países no asiáticos.<sup>7</sup> Se han reportado casos de pacientes en Asia, donde la incidencia y prevalencia son aparentemente mayores. También en los Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, una gran parte de países Europeos (Alemania, Austria, España, Francia, Grecia, Holanda, Italia, Polonia, Suiza, Ucrania) y en Latinoamérica, en Argentina, Brasil, Chile y Uruguay.<sup>3,8</sup> No se tiene conocimiento de casos reportados en la República Mexicana.

### Genética

La genética juega un papel importante en la predisposición para las arritmias. El síndrome de

Brugada no es una excepción, y así lo demuestra el patrón familiar de transmisión de la enfermedad y su distribución geográfica.

La caracterización de los genes responsables de una enfermedad es una labor complicada y las características clínicas dan pautas para orientar la investigación (*Tabla I*). Es necesario considerar algunos aspectos electrofisiológicos, de los que se hablará más adelante, para orientar la búsqueda de dichos genes. Estas alteraciones electrofisiológicas sugieren que los genes implicados en el síndrome de Brugada son aquellos que codifican para la síntesis de los canales iónicos responsables de las corrientes  $I_{to}$ ,  $I_{ca}$  e  $I_{Na}$ . Todos éstos pueden ser sitios de posibles alteraciones que expliquen el síndrome de Brugada<sup>3</sup>. Uno de los genes que ha sido mejor estudiado es el SCN5A que se asocia con el síndrome de QT largo tipo 3 y que codifica la síntesis de canales de sodio (Na); por ello se decidió iniciar investigando esta posibilidad.<sup>3</sup>

**Tabla I**  
**Alteraciones genéticas asociadas a arritmias.**

Arritmias	Herencia	Cromosoma	Gen
Arritmias supraventriculares			
• Fibrilación auricular	AD	10	?
• Wolff Parkinson White	AD	?	?
Arritmias Ventriculares			
• Síndrome de QT largo	AD	3	SCN5A
		4	?
		7	HERG
		11	KVLQT 1
		21	MINK
	AR	11	KVLQT 1
• Síndrome de Brugada	AD	3	SCN 5A
• Taquicardia ventricular Idiopática	AD	?	?

AD: Autosómico dominante. AR: Autosómico recesivo.

**Tabla II**  
**Candidatos a recibir un DAI.**

Síntomas	ECG	Historia	HV largo	Inducción	DAI
Si	Anl	Si	Si	Si	Si
Si	NI/Anl	Si	Si	Si	Si
No	NI	Si	Si	Si	Si
No	NI/Anl	No	No	Si	Si
Si^	NI/Anl	No	No	No	No*

^: Síncope. \*: Requiere seguimiento estrecho.

Anl: Anormal. ECG: Electrocardiograma. DAI: Desfibrilador automático implantable. NI: Normal. TV: Taquicardia ventricular. NI/Anl: Anormalidad transitoria.

En tres familias portadoras del síndrome de Brugada se han podido identificar alteraciones dentro del SCN5A. La primera es una mutación que por el cambio de una base tirosina por citosina, ocasiona la substitución de una treonina altamente conservada por una metionina en el codón 1620 (T1620M). Esto ocurre en el asa extracelular entre los segmentos S3 y S4 del dominio IV del canal de Na, un área importante para el cambio rápido de la fase de activación a la de inactivación del canal. La segunda es la inserción de dos nucleótidos (Adeninas), que rompe la secuencia de división-donación del intrón 7 del SCN5A. Finalmente, la delección simple de una adenina en el codón 1397 implica la detención de la secuencia del codón, lo que elimina al DIII S6, DIV S1-DIV S6 y al carboxilo terminal del SCN5A.<sup>3,9,10</sup> Todas estas anomalías tienen como consecuencia la disminu-

ción de la función del canal de Na. Lo contrario ocurre en el síndrome de Romano-Ward o LQT3, donde la alteración genética da lugar a una exacerbación de la función del canal.

La presencia de canales normales y anormales en un mismo tejido en el síndrome de Brugada, favorece la heterogeneidad del periodo refractario, factor arritmogénico conocido. Este aspecto tiene particular relevancia en cuanto a las características clínicas y a la supervivencia de los enfermos. Estudios recientes sugieren que los enfermos con menos de un 10% de los canales afectados serían asintomáticos y tendrían cambios electrocardiográficos inconstantes que se harían evidentes con ajmalina u otras pruebas farmacológicas. Los enfermos con un 10 a un 40% de los canales alterados tendrían las manifestaciones más claras del síndrome y serían aquellos que

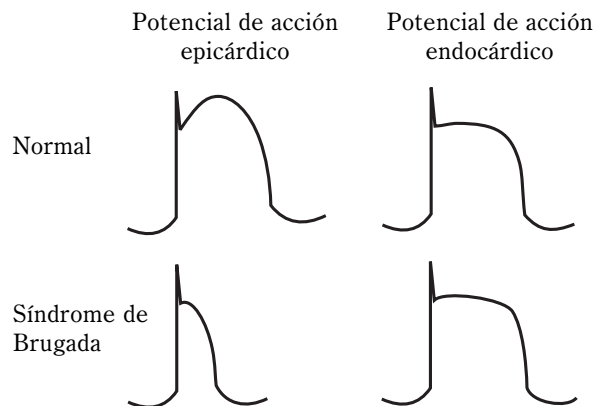


FIG. 2.

podrían tener un evento de muerte súbita como presentación inicial. Finalmente, se ha sugerido que las madres de los sujetos con el síndrome tienen una mayor incidencia de pérdidas fetales, por lo que momentáneamente se infiere que el hecho de tener más de un 50% de los canales de sodio afectados no sería compatible con la vida.<sup>11</sup>

### Fisiopatología

El síndrome de Brugada es una enfermedad primaria que da lugar a una actividad electrofisiológica anormal en el epicardio ventricular derecho.<sup>12,13</sup> La corriente transitoria de salida de potasio (K) sensible a 4-aminopiridina e independiente de calcio (Ca), o  $I_{to}$ , está diferencialmente

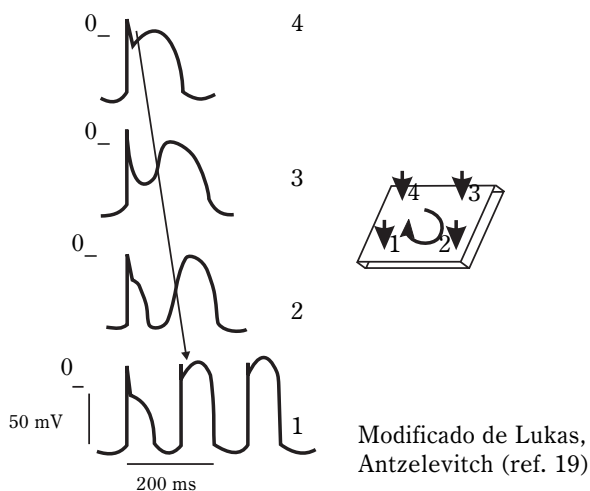


FIG. 3.

distribuida en toda la pared ventricular. En el humano, esta corriente da lugar a una fase de repolarización temprana (fase 1), que es la responsable del aspecto de “punta-onda” del potencial de acción epicárdico (Figura 2).

Existen diferencias en el comportamiento de la  $I_{to}$  entre el epicardio y el endocardio. En condiciones de isquemia, se reduce la contribución de la  $I_{Ca}$ , lo que cambia el balance de corrientes hacia fuera al final de la fase uno en el epicardio. En el síndrome de Brugada, el cambio de sentido de las corrientes iónicas hacia fuera al final de la fase uno del potencial de acción, principalmente la  $I_{to}$  y la  $I_{Ca}$ , da lugar a la pérdida del domo de la fase de meseta (fase 2). Esta pérdida del domo en el epicardio, acorta de un 40 a un 70% el potencial de acción. También existen diferencias de actividad de la  $I_{to}$  al compararla entre el endocardio del ventrículo derecho e izquierdo en el miocardio canino.<sup>14</sup> Estas diferencias se han atribuido a la mayor densidad de  $I_{to}$  en el ventrículo derecho.<sup>15</sup> La presencia de un gradiente transmural durante la activación ventricular es responsable de la aparición de la onda J o de la elevación del punto J.

Los cambios mediados por la  $I_{to}$ , o “rebalanceo” de las corrientes iónicas, dan lugar a una repolarización epicárdica de tipo “todo o nada”.<sup>16-18</sup> El potencial de acción adquiere una morfología monofásica.<sup>19</sup> Cuando se pierde el domo del potencial de acción epicárdico pero no en el endocardio, aparece una elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) de superficie (supradesnivel descendente).<sup>20,21</sup> Además es posible que en el síndrome de Brugada, los diferentes patrones electrocardiográficos sean secundarios a defectos diferentes en los canales iónicos. Pese a conocer que el bloqueo o disfunción del canal de sodio hace más evidente la actividad de la  $I_{to}$ , que es una corriente iónica potente pero rebasada por la entrada de Na en la fase cero del potencial de acción, aún no queda totalmente claro que cambios funcionales del citado canal dan lugar a los cambios electrocardiográficos típicos.<sup>22</sup>

A lo anterior, se agrega el hecho de que la regulación autonómica mediada por acetilcolina facilita la pérdida del domo de la fase de meseta al suprimir la corriente de Ca y aumentar la de K.<sup>23</sup> Los agentes  $\beta$  adrenérgicos restablecen el domo al aumentar la  $I_{Ca}$ . Finalmente, los bloqueadores de canales de sodio también facilitan la pérdida del domo en el miocardio del ventrículo derecho

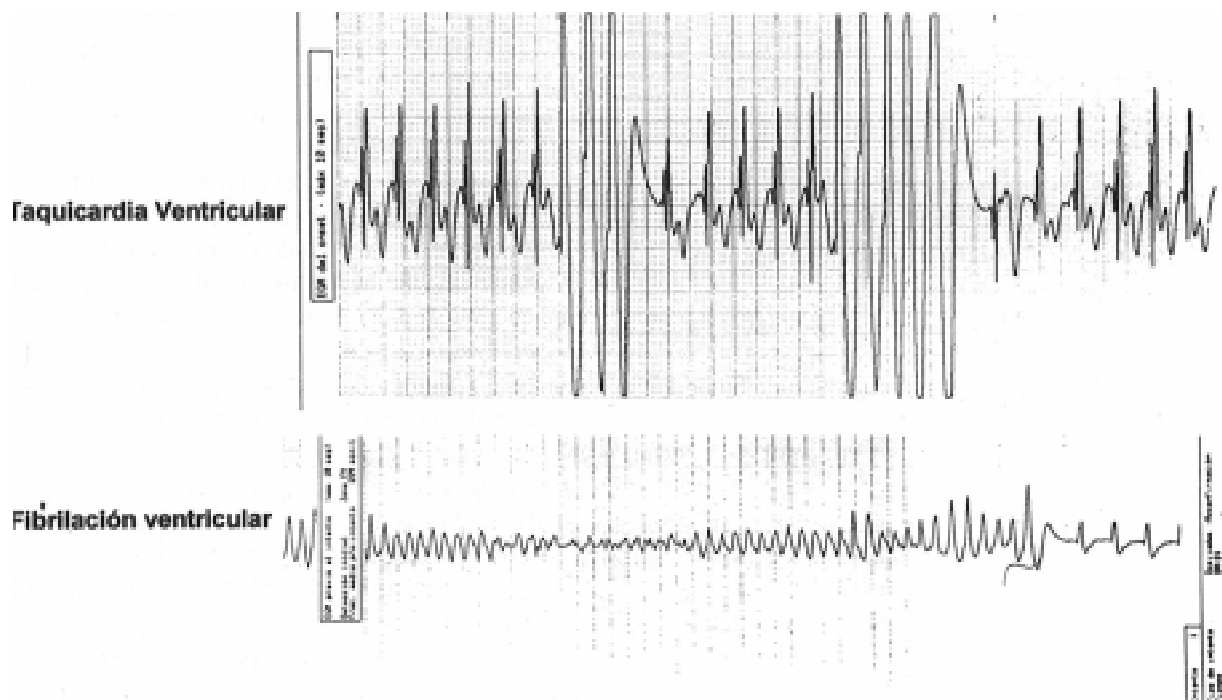


FIG. 4

canino como consecuencia de un desplazamiento negativo del voltaje en el que se inicia la fase uno del potencial de acción.

El acortamiento del potencial de acción y la presencia de una repolarización del tipo “todo o nada”, favorecen la presencia de una reentrada en la fase dos (*Figura 3*), que explica el origen de las arritmias ventriculares.<sup>18,24</sup> Las extrasístoles ventriculares asociadas a reentrada en fase dos, con intervalos de acoplamiento muy cortos, serían las responsables de perpetuar la arritmia ventricular.<sup>25,26</sup> Esta conjunción de elementos confiere al síndrome de Brugada una de sus características únicas, que es el hecho de que el mismo substrato provea tanto el disparador como la manera de sostener la arritmia. La imagen de bloqueo de rama derecha puede ser secundaria a un bloqueo verdadero de la rama o puede ser la manifestación de una repolarización precoz del ventrículo derecho. El hecho de que el 50% de estos pacientes tengan un intervalo HV prolongado, sin rebasar los 70 ms, apoya la posibilidad de un problema en el sistema de conducción.

La regulación autonómica juega un papel importante en la aparición de los cambios electrofisiológicos y por lo tanto en los patrones del ECG

de superficie.<sup>27,28</sup> Hasta el momento se ha demostrado únicamente que en los enfermos con síndrome de Brugada, el lavado de MIBG I-123, evidenciado por tomografía por emisión de fotón único (SPECT), está aumentado.

Las variaciones circadianas explican la mayor incidencia de muerte súbita durante la noche, cuando el tono vagal es más acentuado.<sup>29,30</sup> Sin embargo, el sistema nervioso autónomo parece ser únicamente un modulador del síndrome y no la causa del mismo.

### Manifestaciones clínicas

El síndrome se caracteriza por la presencia de un cuadro electrocardiográfico de bloqueo de rama derecha, elevación del ST de V1 a V3 (*Figura 1*) y episodios de taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular. Cuando la arritmia es autolimitada, los enfermos tienen eventos sincopales; cuando es sostenida, tienen un paro cardíaco y eventualmente, muerte súbita. En una serie de 47 pacientes<sup>31</sup> se encontró que 32 de ellos presentaron inicialmente síncope y muerte súbita por taquicardia ventricular polimórfica, que fue tratada con reanimación cardiopulmonar. En los otros 15,



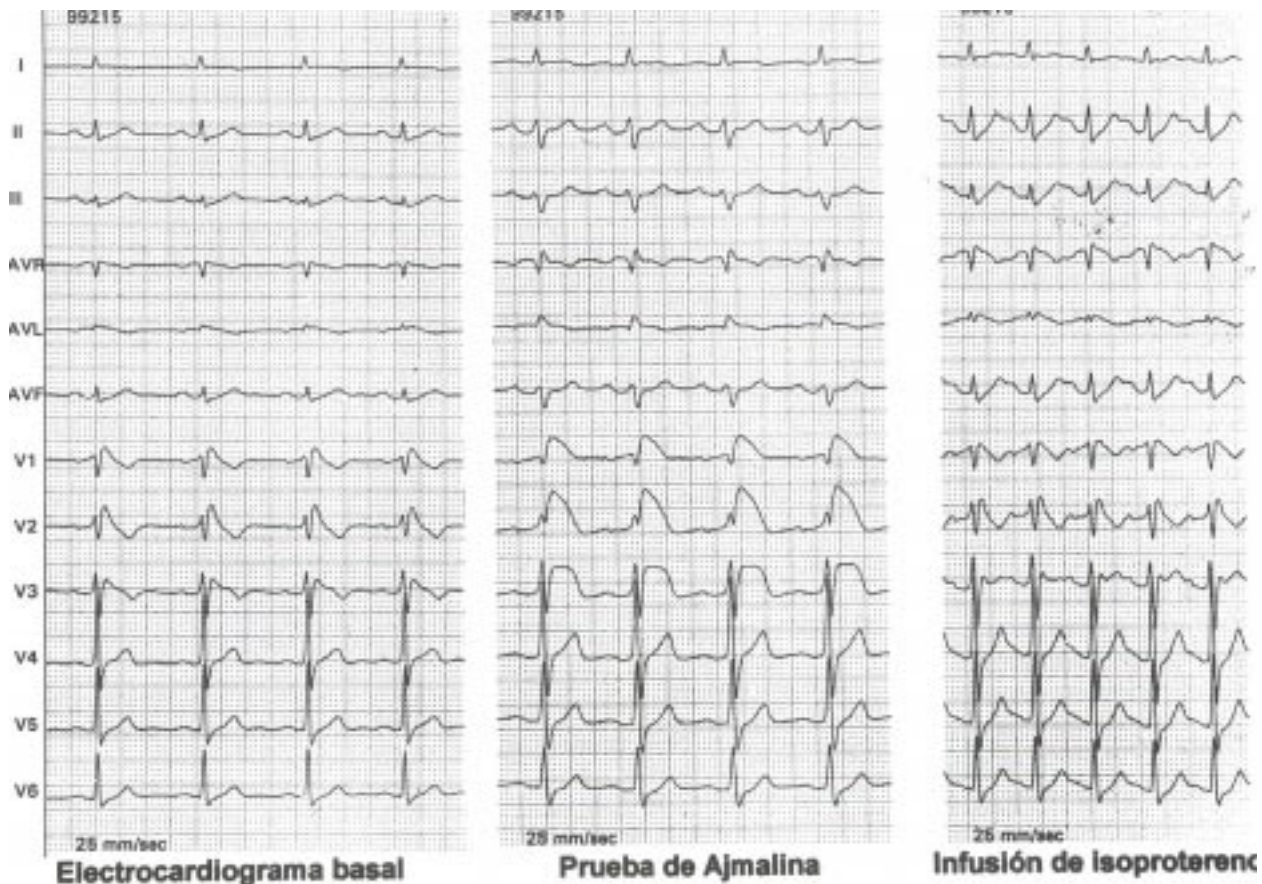


FIG. 5

se trató de un hallazgo en una revisión médica de rutina (10 casos) y de una revisión orientada por ser familiares de enfermos portadores del síndrome (5 pacientes). Numerosos reportes de casos mencionan arritmias similares en los pacientes portadores del síndrome.<sup>32</sup> Muchos de los episodios son autolimitados, por eso se asocia a síncope o a un despertar brusco durante la noche, después de un periodo de respiración agónica o crisis convulsivas.<sup>30</sup> (Figura 4).

No queda claro si la relación entre la magnitud de los cambios electrocardiográficos es directamente proporcional a la magnitud de los síntomas.<sup>27,33</sup> Lo que ha sido comprobado, es que existe una correlación entre la presencia de onda J y la magnitud de la muesca del potencial de acción epicárdico, que puede permitir identificar a los individuos de mayor riesgo para fibrilación ventricular idiopática o síndrome de Brugada.<sup>33</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico se hace cuando existe un ECG típico (bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST) y antecedente de muerte súbita o síncope. La presencia de un PR normal o ligeramente prolongado, simultáneamente a un intervalo HV alargado pero que no suele rebasar los 70 ms es también frecuente. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad genéticamente heterogénea, las manifestaciones electrocardiográficas no son idénticas en todos los enfermos. Se sabe que aunque el gen afectado siempre es el mismo, la mutación exacta es diferente.<sup>34</sup>

Los cambios electrocardiográficos y las manifestaciones clínicas deben ocurrir en ausencia de cardiopatía estructural, así como de trastornos electrolíticos y metabólicos. Por otro lado, la influencia del sistema nervioso autónomo sobre los cambios electrocardiográficos implica más problemas de diagnóstico.<sup>27</sup>

El uso de antiarrítmicos induce cambios del ST. Los fármacos de clase Ia, Ic y III, provocan elevación del segmento ST, mientras que los simpaticomiméticos lo deprimen. Este conocimiento permite realizar una serie de pruebas farmacológicas, básicamente con ajmalina, flecainida o procainamida<sup>35-39</sup> (Figura 5).

En el Hospital Clínico de Barcelona se realiza un protocolo que consiste en completar un estudio electrofisiológico convencional, incluyendo estimulación ventricular, para posteriormente infundir 50 mg de ajmalina en un lapso de 5 minutos. Se registran los cambios electrocardiográficos y se hace un nuevo protocolo de estimulación ventricular. Posteriormente se aplica una infusión de isoproterenol a 4 mg/min, se registran los cambios electrocardiográficos y se realiza nuevamente estimulación ventricular. Una vez completadas estas tres fases, se termina el procedimiento. La prueba de ajmalina en enfermos que tienen síntomas o son sospechosos, sin tener un ECG anormal, se realiza infundiendo 50 mg de ajmalina en 5 minutos y registrando los ECG a cada minuto de la infusión, además de uno basal y hasta 15 minutos después de la infusión.

El ejercicio disminuye el desnivel del ST en algunos pacientes, aunque en otros lo aumenta; este fenómeno también se ha observado al realizar estimulación auricular. La aceleración de la

frecuencia cardíaca disminuye el desnivel del segmento ST, mientras que la disminución de la misma hace más evidente el desnivel positivo del segmento. Estos hallazgos se correlacionan con los cambios mediados por actividad vagal previamente mencionados.

Los pacientes con síncope de origen desconocido deben ser estudiados con antiarrítmicos (prueba farmacológica) para descartar la posibilidad de arritmias ventriculares como origen de la sintomatología.

El ECG típico del síndrome de Brugada puede confundirse con los que se encuentran en otras patologías. Tal vez la controversia más evidente sea con la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD). Sin embargo, las características morfológicas de esta última, visibles por ecocardiografía o resonancia magnética, y la anomalía genética en cada uno de los síndromes diferencian ambos trastornos.<sup>40,41</sup>

Hay electrocardiogramas, en condiciones como la enfermedad de Chagas, que simulan el síndrome de Brugada<sup>42</sup> ("Pseudo Brugada"). De hecho, se han descrito algunos casos de pacientes con enfermedad de Chagas, que hacen cambios electrocardiográficos con la prueba de ajmalina, similares a los que se encuentran en los pacientes con síndrome de Brugada.

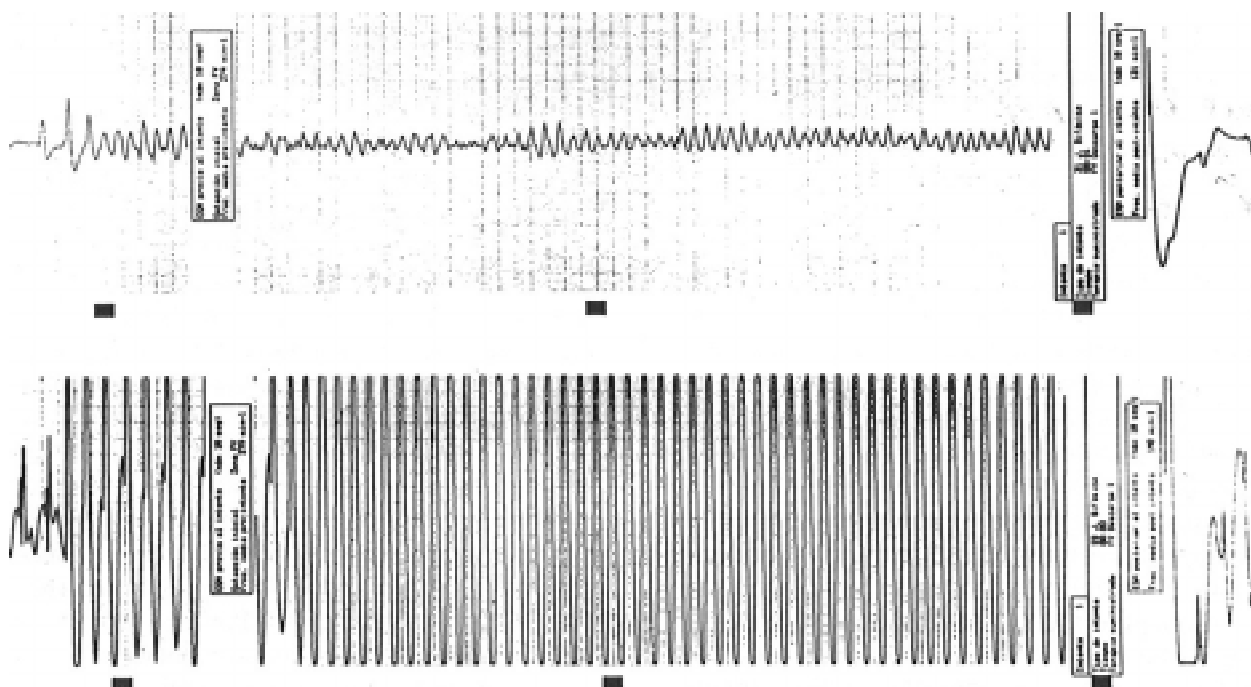


FIG. 6



Esto sugiere la posibilidad de una "vía común" final para varias enfermedades. La estructura finalmente afectada puede ser el canal de sodio en ambas condiciones.<sup>42</sup> Existen otras entidades asociadas a Pseudo Brugada, como la enfermedad de Steinert, el *pectum excavatum* y algunos tumores mediastinales. Se han descrito casos en Asia de pacientes que son portadores de patologías como síndrome de Wolff Parkinson White o displasia arritmogénica del ventrículo derecho, en asociación con el síndrome de Brugada.

### Pronóstico

La proporción acumulada de pacientes, que tienen fibrilación ventricular o paro cardíaco al año del diagnóstico, es del 60%. Un 40% de los pacientes que quedan sin tratamiento tienen muerte súbita en ese mismo periodo. Los pacientes que tienen manifestaciones electrocardiográficas evidentes tienen una incidencia de arritmia y muerte súbita similar a la de aquellos que tienen ECG no patológicos con prueba farmacológica positiva. En un seguimiento de dos años, 40% de estos pacientes tendrán al menos un nuevo o un primer episodio de arritmia ventricular.<sup>3,34</sup>

El cuadro electrocardiográfico por sí solo, ya sea espontáneo o tras estimulación farmacológica, es un indicador de muerte súbita. El 40% de los pacientes sin tratamiento mueren súbitamente en el primer año.

En el Hospital Clínico de Barcelona, hay una serie de 18 pacientes de síndrome de Brugada portadores todos de DAI. Cuatro son mujeres y el resto hombres, con una edad promedio de  $44 \pm 15.2$  años. Cuatro de ellos fueron rescatados de muerte súbita como manifestación inicial, los demás fueron estudiados por síncope o por ser familiares de un portador conocido del síndrome. La edad promedio de los pacientes es de  $41.5 \pm 14.8$  años al momento del estudio inicial. Todos los enfermos tuvieron test farmacológico positivo. En dos casos se indujo taquicardia ventricular en el estudio electrofisiológico y fibrilación ventricular en los otros 16. De ellos, tres han tenido eventos arrítmicos graves en los dos últimos años. Estos eventos fueron tratados sin complicaciones por el desfibrilador.<sup>43</sup> (Figura 6) Hasta el momento, no hay muertes registradas en este grupo. La información disponible sobre 63 pacientes en una serie de 1998, mostró que los enfermos sin trata-

miento tenían una mortalidad del 31%, que disminuía a un 26% entre los que recibían tratamiento farmacológico y era del 0% en el grupo de DAI.<sup>44</sup> Actualmente se dispone de una base de datos sobre 380 pacientes con síndrome de Brugada en todo el mundo; sin embargo esa información será motivo de otros trabajos. Mucha de esta información se ha recopilado a través de una hoja de Internet que permite el contacto rápido con los especialistas en el síndrome\*.

### Tratamiento

Hasta este momento, el único tratamiento disponible efectivo es el desfibrilador automático implantable. De hecho, la mortalidad con este tratamiento disminuye hasta el 0% en seguimientos de hasta 10 años de pacientes diagnosticados retrospectivamente. Esto hace candidatos ideales para recibir un DAI a los pacientes con el síndrome. Siempre debe individualizarse el tratamiento (Tabla II), pero el alto riesgo implica un seguimiento muy estrecho de éstos enfermos.<sup>45,46</sup>

La controversia está en la decisión de implantar cuando el enfermo es asintomático. Pese a esto, la alta letalidad del síndrome recomienda un tratamiento más agresivo, ya que los medicamentos no han demostrado ningún beneficio clínico franco. Estudios con quinidina o disopiramida, que bloquean tanto la  $I_{Na}$  como la  $I_{to}$ , teóricamente deberían mejorar las condiciones clínicas, pero no es así.<sup>47</sup> Los pacientes tratados con amiodarona o betabloqueadores tampoco han mostrado beneficios.<sup>44</sup>

### CONCLUSIONES

El síndrome de Brugada es una enfermedad cardíaca congénita, con un patrón de transmisión autosómico dominante. Las alteraciones genéticas encontradas hasta el momento se localizan en el cromosoma 3 en el gen SCN5A. Este gen codifica la síntesis del canal de sodio, que tiene una función disminuida como consecuencia de la mutación. El síndrome cuenta con unas características electrocardiográficas peculiares (bloqueo de rama derecha, elevación del ST de V1 a V3 y PR ligeramente prolongado) y se asocia a síncope y muerte súbita. Uno de los aspectos importantes es que se trata de una enfermedad que se asocia a una

tasa elevada de mortalidad en individuos jóvenes con corazones estructuralmente sanos.<sup>47</sup>

Las pruebas farmacológicas con ajmalina o procainamida pueden hacer manifiestas las anomalías electrocardiográficas en los individuos portadores que no las muestran espontáneamente.<sup>48</sup>

Este síndrome es una de las condiciones en que la tecnología pone a la mano un elemento de tratamiento muy avanzado sin que se tenga un co-

nocimiento pleno de la enfermedad,<sup>49</sup> como es el DAI. Pese a esto, la alta mortalidad asociada al síndrome de Brugada no deja opción a escoger terapias conservadoras farmacológicas, al menos por el momento, ya que los resultados son muy desalentadores. Por otro lado, el DAI reduce la mortalidad prácticamente al 0% a 10 años, lo que lo convierte en este momento en el tratamiento de elección.

---

\*Dirección Internet del registro de síndrome de Brugada: <http://www.crtia.be/>

## REFERENCIAS

- BRUGADA P, BRUGADA J: *Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome*. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1391-6.
- ALTEMOSE G, BUXTON A: *Idiopathic ventricular tachycardia*. Annu Rev Med 1999; 50: 159-77.
- ANTZELEVICH C, BRUGADA P, BRUGADA J, BRUGADA R, NADAMANEE K, TOWBIN J: *The Brugada Syndrome*. Futura Publishing Co. Clinical approaches to tachyarrhythmias Vol. 10, 1999.
- TOHYOU Y, NAKAZAWA K, OZAWA A: *A survey in the incidence of right bundle branch block with ST segment elevation among normal population*. Jpn J Electrocardiol 1995; 15: 223-6.
- NAMIKI T, OGURA T, KUBAWARA Y: *Five-year mortality and clinical characteristics of adult subjects with right bundle branch block and ST elevation*. Circulation 1995; 93: 334.
- HATA Y, CHIBA N, HOTTA K: *Incidence and clinical significance of right bundle branch block and ST segment elevation in VI-V3 6-to 10-year old school children in Japan*. Circulation 1997; 20: 2310.
- LAFAYE A, DESACHY A, ROUSTAN J, LAGRANGE P, VIGNON P, FRANÇOIS B: *Une cause rare de mort subite de l'adulte jeune a "coeur normal": Le syndrome de Brugada*. Presse Med 13 1999; 28(10): 527-30.
- ASENJO R, MADARIAGA R, MORRIS R, MONTAGNA R, NUÑEZ J, ORTIZ M, ET AL: *Muerte súbita por fibrilación ventricular recuperada: ¿Síndrome de Brugada?* Rev Med Chil 1998; 126(7): 814-21.
- ANTZELEVITCH C: *Ion channels and ventricular arrhythmias: cellular and ionic mechanisms underlying the Brugada syndrome*. Curr Opin Cardiol 1999; 14(3): 274-9.
- CORRADO D, BUJA G, BASSO C, NAVA A, THIENE G: *What is the Brugada syndrome?* Cardiol Rev 1999; 7(4): 191-5.
- BRUGADA P: *El síndrome de Brugada*. Conferencia en el 10<sup>th</sup> Madrid Arrhythmia Meeting 1999.
- GUSSAK I, ANTZELEVITCH C, BJERREGAARD P, TOWBIN JA, CHAITMAN BR: *The Brugada syndrome: clinical, electrophysiological and genetic aspects*. J Am Coll Cardiol 1999; 33(1): 5-15.
- ZYGMUNT AC: *The calcium-activated conductance  $I_{Ca2}$  in canine ventricle is a chloride current*. Biophys J 1993; 64: A389 (Abstract).
- CHEN Q, KIRSCH G, ZHANG D: *Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation*. Nature 1998; 392: 293-6.
- DI DIEGO J, ZUN Q, ANTZELEVITCH C:  *$I_{to}$  and action potential notch are smaller in left Vs. right canine ventricular epicardium*. Am J Physiol 1996; 271: H548-61.
- YAN GX, ANTZELEVITCH C: *Cellular basis for the electrocardiographic J wave*. Circulation 1996; 93: 372-9.
- ANTZELEVITCH C, SICOURI S, LUKAS A, DI DIEGO J, NESTERENKO V, LIU D, ET AL: *Clinical implications of electrical heterogeneity in the heart: The electrophysiology and pharmacology of epicardial, M and endocardial cells*. En Podrid PJ, Kowey PR Eds. Cardiac arrhythmia: Mechanism and management. Baltimore, MD, Williams and Wilkins 1995: 88-107.
- LUKAS A, ANTZELEVITCH C: *Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. The antiarrhythmic effects of AP-4*. Cardiovasc Res 1996; 32: 593-603.
- ECKARDT L, KIRCHOF P, JOHNA R, BREITHARD G, BORGREFFE M, HAVERKAMP W: *Transient local changes in right ventricular monophasic action potentials due to ajmaline in a patient with Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10(7): 1010-5.
- LUKAS A, ANTZELEVITCH C: *Differences in the electrophysiologic response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia: Role of the transient outward current*. Circulation 1993; 88: 2903-15.
- SUZUKI J, TSUBONE H, SUGANO S: *Characteristics of ventricular activation and recovery patterns in the rat*. J Vet Med Sci 1992; 54: 711-16.

22. JANSE M, WILDE A: *Molecular mechanisms of arrhythmias*. Rev Port Cardiol 1998; 17(Supl 2): 41-6.
23. LITOVSKY SH, ANTZELEVITCH C: *Differences in the electrophysiologic response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol: A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium*. Circ Res 1990; 67: 615-27.
24. YAN G, ANTZELEVITCH C: *Cellular basis for idiopathic VT/VF syndrome*. Circulation 1996; 94: 625 (abstract).
25. NADEMANEE K, VEERAKUL G, NIMMANIT S, CHAOWAKUL V, BHURIPANYO K, LIKITTANASOMBAT K, ET AL: *Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men*. Circulation 1997; 96: 2595-2600.
26. VISKIN S, LESH M, ELGAR M, FISH R, SETBON I, LANIADO S, ET AL: *Mode of onset of malignant ventricular arrhythmias in idiopathic ventricular fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8: 1115-20.
27. MIYAZAKI T, MITAMURA H, MIYOSHI S, SOEJIMA K, AIZAWA Y, OGAWA S: *Autonomic and antiarrhythmic modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome*. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1061-70.
28. AGOSTINI D, SCANU P, LOISELET P, BABATASI G, DARLAS Y, GROLIER G, ET AL: *Iodine 123 Metaiodobenzilguanidine SPECT of regional cardiac denervation in Brugada syndrome*. J Nucl Med 1998; 39(7): 1129-32.
29. NOMURA M, NADA T, ENDO J, KONDO Y, YUKINAKA M, SAITO K, ET AL: *Brugada syndrome associated with an autonomic disorder*. Heart 1998; 80(2): 194-6.
30. MATSUO K, KURITA T, INAGAKI M, KAKISHITA M, AIHARA N, SHIMIZU W, ET AL: *The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome*. Eur Heart J 1999; 20(6): 465-70.
31. BRUGADA J, BRUGADA P: *Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden cardiac death*. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8: 325-331.
32. BERTAGLIA E, MICHIELETTI M, SPEDICATO L, PASCOTTO P: *Right bundle branch block, intermittent ST segment elevation and inducible ventricular tachycardia in an asymptomatic patient: An unusual presentation of the Brugada syndrome?* G Ital Cardiol 1998; 28(8): 893-8.
33. MATSUO K, SHIMIZU W, KURITA T, INAGAKI M, AIHARA N, KAMAKURA S: *Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9(5): 513-6.
34. ALINGS M, WILDE A: *Brugada syndrome. Clinical data and suggested pathophysiological mechanisms*. Circulation 1999; 99: 666-73.
35. KRISHNAN S, ANTZELEVITCH C: *Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium: Phase 2 reentry?* Circulation 1993; 87: 562-72.
36. DI DIEGO J, ANTZELEVITCH C: *Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues: Does activation on ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry?* Circulation 1993; 88: 1177-89.
37. GOETHALS P, DEBRUYNE P, SAFFARIN M: *Drug-induced Brugada syndrome*. Acta Cardiol 1998; 53(3): 157-60.
38. FUJIKI A, USUI M, NASAGAWA H, MIZUMAKI K, HAYASHI H, INOUE H: *ST segment elevation in the right precordial leads induced with class Ic antiarrhythmic drugs: insight into the mechanism of Brugada syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10(2): 214-8.
39. KRISHNAN S, JOSEPHSON M: *ST segment elevation induced by class IC antiarrhythmic agents: underlying electrophysiologic mechanisms and insights into drug-induced proarrhythmia*. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9(11): 1167-72.
40. RAMPAZZO A, NAVA A, DANIELI G, BUJA G, DALIENTO L, FASOLI G, ET AL: *The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-Q24*. Hum Mol Genet 1994; 3: 959-62.
41. RAMPAZZO A, NAVA A, MIORIN M, FONDERICO P, POPE B, TISO N, ET AL: *ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm*. Genomics 1997; 45(2): 259-63.
42. CHIALE P, PRZYBYLSKI J, LAINO R: *Electrocardiographic changes evoked by ajmaline in chronic Chagas' disease without manifest myocarditis*. Am J Cardiol 1982; 49: 14-20.
43. BRUGADA P, BRUGADA J, BRUGADA R, GEELIN P: *Use of the prophylactic implantable cardioverter defibrillator for patients with normal hearts*. Am J Cardiol 11 1999; 83(5B): 98D-100D.
44. BRUGADA J, BRUGADA R, BRUGADA P: *Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1 to V2-V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease*. Circulation 1998; 97(5): 457-60.
45. CHEVALIER P, TOUBOUL P: *Les fibrillations ventriculaires idiopathiques*. Arch Mal Coeur 1999; 91 (spec 1): 29-36.
46. CHINUSI M, AIZAWA Y, OGAWA Y, SHIBA M, TAKAHASHI K: *Discrepant drug action of dysopiramide on ECG abnormalities and induction of ventricular arrhythmias in a patient with Brugada syndrome*. J Electrocardiol 1997; 30(2): 133-6.
47. JORDAENS L, TAVERNIER R, JAROSLAW K, DIMMER C: *Ventricular arrhythmias in apparently healthy subjects*. PACE 1997; 20: 2692-98.
48. BRUGADA P, BRUGADA J, BRUGADA R: *Ajmaline unmasks apparent right bundle branch block and ST segment elevation in V1 in patients with "idiopathic ventricular fibrillation"*. (Abstract) Eur Heart J 1996; 17: 212.
49. COUMEL P: *Polymorphous ventricular tachyarrhythmias in the absence of structural heart disease*. PACE 1995; 18(pte.1): 633-6.