

EDITORIAL*El síndrome de Brugada y su relación con el sistema nervioso autónomo y el síncope vasovagal*

Antonio G Hermosillo* Manuel Cárdenas,* Manlio F Márquez,* Maité Vallejo*

Palabras clave: Síndrome de Brugada. Sistema nervioso autónomo. Síncope vasovagal.**Key words:** Brugada syndrome. Autonomic nervous system. Vasovagal syncope.
(Arch Cardiol Mex 2008; 78: 7-10)

El síndrome de Brugada es una alteración cardíaca que se caracteriza por un electrocardiograma con una imagen de bloqueo de rama derecha o un verdadero bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en precordiales derechas con T negativa, y arritmias ventriculares graves y muerte súbita. Los hallazgos electrocardiográficos son cambiantes en el tiempo.

La influencia del sistema nervioso autónomo en las arritmias ventriculares ha sido bien documentada. Sin embargo, su papel en la aparición de fibrilación ventricular en el síndrome de Brugada (SBr) es más complejo. La fisiopatología del SBr está aún sujeta a investigaciones intensivas. A diferencia con lo que sucede con otras enfermedades, la fibrilación ventricular y la muerte súbita acontecen principalmente en reposo, y durante el sueño. Los patrones electrocardiográficos característicos con imagen del bloqueo de rama derecha y evaluación del segmento ST en derivaciones derechas varían en el curso del tiempo y pueden ser alterados por el ejercicio o por fármacos que influyen en el sistema nervioso autónomo. Los signos electrocardiográficos de SBr disminuyen con el ejercicio y la infusión de isoproterenol, lo que sugiere que la actividad simpática puede modificar el substrato de la enfermedad. En cambio, estos signos pueden ser acentuados por fármacos an-

tiadrenérgicos (bloqueadores β adrenérgicos o prazosina), agonistas de receptores α adrenérgicos (norepinefrina), fármacos parasimpaticomiméticos o bloqueadores del canal de sodio (ajmalina, flecainida, o procainamida). Es más, el aumento del tono vagal o el bloqueo beta adrenérgico agudo, facilitan la inducción de la fibrilación ventricular en el laboratorio de electrofisiología.¹

Las características clínicas y la variabilidad de las características electrocardiográficas son signos del posible papel del sistema nervioso autónomo en la patogenia de las arritmias del SBr. Matsuo y col² han informado de la existencia de una pérdida del balance entre el simpático y el parasimpático en el síndrome. Este balance se considera que predispone a las arritmias por una reducción en la actividad simpática y el consecuente predominio del tono parasimpático. El predominio del tono parasimpático, podría explicar parcialmente la mayor incidencia de arritmias ventriculares y muerte súbita en el reposo y durante el sueño.

En el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) en los registros de Holter de 24 horas de los pacientes con SBr se ha encontrado un aumento en las altas frecuencias con un decremento en la relación bajas frecuencias altas frecuencias, antes de que se observe la elevación de ST, lo que sugiere una relación estrecha

* Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Correspondencia: Dr. Manuel Cárdenas. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" [INCICH, Juan Badiano No. 1 Sección XVI, Tlapan 14080, México, DF.] México Tel. (5255) 5513.3740 Fax (5255) 5573.0994 E-mail: carman@cardiologia.org.mx

Recibido: 29 de agosto de 2007

Aceptado: 7 de septiembre de 2007

entre la elevación de segmento ST y un aumento del tono vagal. Además Nomura et al³ y Kasanuki et al,¹ encontraron un aumento súbito de la actividad vagal inmediatamente antes de la aparición de fibrilación ventricular. Krittayaphong et al⁴ compararon los cambios de HRV en 24 horas entre un grupo de pacientes de SBr y un grupo control para estudiar los patrones circadianos de la actividad simpática y parasimpática. Ellos encontraron que los enfermos de SBr tenían HRV menor durante la noche que el grupo control. Estos hechos sugieren que los pacientes con SBr tienen o bien un aumento anormal del tono simpático durante la noche o una disminución nocturna del tono vagal. Sin embargo a pesar de que la razón de ello se desconoce, es claro que el balance simpático-vagal en el SBr tiene un papel importante en la variación circadiana que ocurre en estos enfermos.

Las imágenes de centelleografía (SPCT) con ¹²³I-MIBG, un análogo de la norepinefrina, permiten hacer una evaluación no invasora, y cuantitativa de los cambios de concentración de norepinefrina que resultan de la liberación y el reingreso en la hendidura sináptica. Wichter et al⁵ demostraron un movimiento anormal en el paciente con SBr y concluyeron que había una disminución del efecto simpático en el corazón. Parece muy poco probable que una actividad simpática aumentada sea el mecanismo de este hecho en estos enfermos. Tampoco parece claro el papel que esta función disminuida pudiera tener en la arritmogénia en el SBr.

De hecho esta disminución es una demostración de la compleja interacción del simpático con el parasimpático; así, el reducido reingreso de norepinefrina y epinefrina en la hendidura sináptica aumentarán el tono vagal en el reposo. Sin embargo, al mismo tiempo el receptor postsináptico adrenergético pudiera ser supersensitivo a las catecolaminas circulantes y quizás tener una respuesta exagerada a un aumento en la actividad adrenergética, por ejemplo durante el estrés.⁶

Para acelerar y conocer el papel del sistema nervioso autónomo, será necesario llevar a cabo investigaciones clínicas en simpático y parasimpático, con valoración cuantitativa de la liberación y recaptura en la hendidura sináptica de los neurotransmisores y de la densidad de los receptores postsinápticos.

Los resultados de esos estudios no sólo darían nuevas luces en la patofisiología y la arritmogé-

nesis del SBr sino que también podrían tener implicaciones terapéuticas porque la normalización del imbalance del sistema nervioso autónomo por medio de fármacos podría reducir la propensión a las taquiarritmias malignas y la muerte súbita favorecidas por la bradicardia.

Síncope vasovagal y el síndrome de Brugada

En una revisión de 104 pacientes sintomáticos con SBr con electrocardiogramas característicos 76 (13%) tuvieron fibrilación ventricular y los restantes 28 (27%) síncope.⁷ En otra cohorte de 30 pacientes sintomáticos con diagnóstico clínico y electrocardiográfico de SBr 13 (44%) tuvieron síncope y de los restantes 17 (56%) sobrevivientes a un paro cardio-circulatorio, 14 (82%) tenían historia de síncope previo.⁸ El diagnóstico de SBr debe ser contemplado en todas las personas que sufran de síncope con antecedentes de muerte súbita en la familia, buscando además en ellos, la alteración electrocardiográfica característica. Sin embargo, debe tomarse en cuenta la gran incidencia del síncope vasovagal en los sujetos jóvenes por lo que su coincidencia con el SBr es de esperarse.

La asociación de SBr y el síncope vasovagal se ha informado en pocos casos de la literatura. Samniah⁹ informó de un joven con historia familiar de muerte súbita, ataques casi sincopales y síncope provocado con una prueba de inclinación en mesa basculante y un patrón electrocardiográfico de SBr desenmascarado por procainamida. En este paciente la ausencia de la producción de arritmias en el estudio electrofisiológico hizo que los autores prescribieran un tratamiento conservador sin implantar un cardioverter desfibrilador, el enfermo estuvo asintomático en un seguimiento de 18 meses. Belhassen et al,¹⁰ en una cohorte de pacientes de alto riesgo por SBr tratados con quinidina, encontraron uno con síncope vasovagal y prueba de inclinación positiva. Esos investigadores no implantaron un cardioverter desfibrilador por que la quinidina fue efectiva para prevenir la inducción de fibrilación ventricular durante el estudio electrofisiológico; en el seguimiento el paciente tuvo episodios sincopales recurrentes con características vasovagales típicos.

En el Instituto, Márquez et al¹¹ informaron de un hombre de 37 años con historia familiar de muerte súbita, antecedentes de síncope a los 7 y 17 años de edad, una prueba de inclinación po-

sitiva y un electrocardiograma típico de SBr: en el estudio electrofisiológico no se desencadenaron arritmias, posteriormente sufrió tres episodios sincopales durante el sueño, por lo que se consideró como un falso negativo del estudio electrofisiológico y se implantó un desfibrilador cardioverter. Patruno et al¹² informaron de un paciente de 21 años con historia de síncope neuralmente mediado con un electrocardiograma típico de SBr. Con la prueba de mesa basculante se encontró una respuesta positiva mixta tipo 1. En el estudio electrocardiográfico se desencadenó una arritmia maligna, después de que se implantó un desfibrilador-cardioverter, el enfermo tuvo un episodio de fibrilación ventricular durante el sueño que fue detectado y resuelto por el aparato.

Pedro Brugada et al¹³ estudiaron una mujer de 40 años con síncope recurrente, en quien la prueba de inclinación fue positiva. En el estudio electrofisiológico se indujo fibrilación ventricular con dos latidos prematuros. Por el resultado de la prueba de inclinación la historia negativa de muerte súbita en la familia y el electrocardiograma normal se consideró a la fibrilación ventricular como un hallazgo no significativo y se prescribió propranolol oral. Dos semanas después el paciente tuvo síncope recurrente, en el electrocardiograma se encontraron extrasístoles ventriculares aislados y se prescribió flecainida. Dos días después acudió

al Servicio de Urgencias con episodios recurrentes de síncope y en el electrocardiograma se documentaron características típicas de SBr. Con la supresión de la flecainida el trazo se normalizó. Un nuevo estudio electrofisiológico demostró la reproducibilidad de la fibrilación ventricular. El patrón eléctrico del SBr se desenmascaró con procainamida endovenosa. Se implantó un desfibrilador-cardioverter. Unos meses después el aparato reconoció una fibrilación ventricular y administró un choque que la yuguló, se corroboró así que el síncope se debía a arritmias ventriculares.

La asociación de síncope vasovagal y SBr es muy posible en sujetos jóvenes, una interpretación errónea de la causa de los episodios sincopales puede hacer que se prejuzgue y se minimice por un lado el riesgo de muerte súbita y por otro que se utilicen medidas terapéuticas inapropiadas. En los pacientes con SBr y síncope vasovagal, además de un estudio y un seguimiento cuidadoso, puede ser de gran utilidad la implantación de un registro con un monitor de asa (loop recorder).

Estos son ejemplos de los muchos desafíos que el médico enfrenta en estos pacientes, y que quizás sea preferible sobreproteger a los enfermos con un desfibrilador-cardioverter y no aceptar que todos los episodios sincopales son vasovagales mientras no se profundice más en el conocimiento y la solución del problema.

Referencias

1. KASANUKI H, OHNISHI S, OHTUKA M, MATSUDA N, NIREI T, ISOGAI R, ET AL: *Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease*. Circulation 1997; 95: 2277-2285.
2. 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: 508.
3. NOMURA M, NADA T, ENDO J, KONDO Y, YUKINAKA M, SAITO K, ET AL: *Brugada syndrome associated with an autonomic disorder*. Heart 1998; 80: 194-196.
4. KRITTAYAPHONG R, VEERAKUL G, NADEMANEE K, KANGKATE C: *Heart rate variability in patients with Brugada syndrome in Thailand*. Eur Heart J 2003; 24: 1771-1778.
5. WICHTER T, MATHEJA P, ECKARDT L, KIES P, SCHAFERS K, SCHUERZE-BHAR E: *Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome*. Circulation 2002; 105: 702-706.
6. ANTZELEVITCH C, BRUGADA P, BORGGREFE M, BRUGADA J, BRUGADA R, CORRADO D, ET AL: *Brugada syndrome. Report of the second consensus conference*. Heart Rhythm 2005; 2: 429-40.
7. ALINGS M, DEKKER L, SADEE A, WILDE A: *Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome*. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24: 1420-1422.
8. PRIORI SG, NAPOLITANO C, GASPARINI M, PAPPONE C, DELLA BELLA P, GIORDANO U, ET AL: *Natural History of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management*. Circulation 2002; 105: 1342-1347.
9. SAMNIAH N, ISKOS D, SAKAGUCHI S, LURIE KC, BENEDITT DY: *Syncope in pharmacologically unmasked Brugada syndrome: indication for an implantable defibrillator or an unresolved dilemma?* Europace 2001; 3: 159-163.

10. BELHASSEN B, SHAPIRA I, SHOSHANI D, PAREDES A, MILLER H, LANIADO S: *Idiopathic ventricular fibrillation: inducibility and beneficial effects of class I antiarrhythmic agents*. Circulation. 1987; 75: 809-16.
11. MARQUEZ MF, RIVERA J, HERMOSILLO AG, ITURRALDE P, COLÍN L, MORAGREGA JL, ET AL: *Arrhythmic storm responsive to quinidine in a patient with Brugada syndrome and vasovagal syncope*. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28: 1-4.
12. PATRUNO N, PONTILLO D, ANASTASI R, SUNSERI L, GIAMUNDO L, RUGGIER G: *Brugada syndrome and neurally mediated susceptibility*. Heart J 2005; 6: 761-764.
13. BRUGADA P, BRUGADA J, BRUGADA R: *The yet unresolved dilemma of syncope in Brugada syndrome*. An Editorial. Europace 2001; 3: 157-158.