

CARDIOLOGIA

SÍNDROME DE BRUGADA (Revisión Bibliográfica)

Melissa Francis Gómez*
Luis Bolívar Montero Chacón**

SUMMARY

The Brugada Syndrome is a new clinical entity taking the attention of many clinical physicians. It had been related with sudden cardiac death and malignant arrhythmias especially in young population. This article presents a review of the most important aspects of this syndrome.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Brugada fue descrito en 1992 por los hermanos Brugada, como una nueva entidad clínica caracterizada por elevación del ST en las derivaciones precordiales derechas y morfología de bloqueo de rama derecha.³ Posteriormente Yan y Antzelevitch recalcaron la importancia de la

morfología electrocardiográfica descrita por los Brugada y su relación con el establecimiento de arritmias malignas y muerte súbita¹⁷. Con el pasar del tiempo el Síndrome de Brugada ha captado la atención de muchos clínicos constituyéndose hasta el momento dos consensos en el 2002 y en el 2005 con el propósito de establecer lineamientos para determinar su origen, características clínicas, diagnóstico y tratamiento.²

ASPECTOS GENÉTICOS Y MOLECULARES

La herencia del síndrome de

Brugada se da por vía autosómica dominante, sin embargo en algunos pacientes, esta enfermedad puede tener un patrón esporádico.¹⁶ La primera mutación se describió en 1998 y se identificó en el gen SCN5A, el cual codifica la subunidad alfa del canal de sodio cardíaco. Posteriormente se describió el GDP-1L el cual al parecer afecta el transporte del canal de sodio hacia la superficie celular, y hasta el momento se han descrito hasta 80 mutaciones en el mismo gen. Desde un punto de vista funcional esta mutación se traduce en: 1. Disminución cuantitativa de los canales de sodio

* Médico General, Turrialba, Cartago

** Médico General, Tibás, San José, Costa Rica

Síndrome de Brugada, Muerte Súbita Cardíaca, Bloqueo de Rama Derecha, Elevación segmento ST Arritmias malignas.

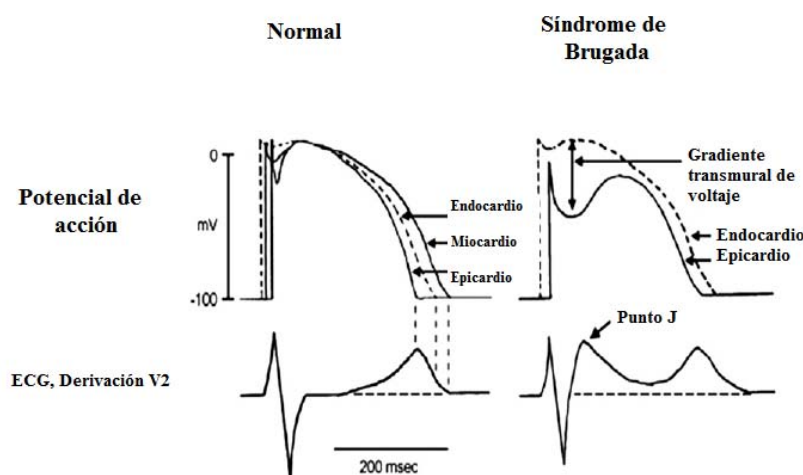
Abreviaturas: Ito: corriente transitoria de potasio hacia el exterior. INa: corriente de sodio. Ica: corriente de Calcio

Correspondencia: Melissa Francis Gomez: Celular: 8823 5002 Oficina: 25562041

Email: melissafranciscgomez@yahoo.com

debido a una falla en la expresión y 2. Disfunción cualitativa del canal de sodio en relación a cambios en el voltaje y tiempos de activación.⁹ Estas alteraciones crean un desbalance entre el flujo de ingreso y egreso de corrientes positivas durante la fase 1 del potencial de acción del miocito, favoreciendo de esta forma la aparición de una muesca particular (figura 1) en este potencial mediado por el flujo de salida transitoria de la corriente de potasio (Ito) lo que aumenta el gradiente transmural de voltaje entre el epicardio y el endocardio. De esta forma se explica la morfología de un ST elevado característico del Síndrome de Brugada y la susceptibilidad de estos pacientes a presentar arritmias ventriculares.⁴

Figura 1. Mecanismo eléctrico propuesto en la generación del potencial de acción y representación electrocardiográfica en el Síndrome de Brugada.⁴



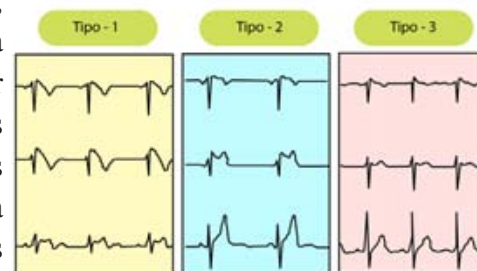
Características electrocardiográficas del síndrome de Brugada

Como se explico anteriormente, las diferentes mutaciones tienen

una traducción funcional y estas a su vez tienen una representación electrocardiográfica definida. Es así como se han definido tres patrones de repolarización (figura 2): tipo 1: elevación del segmento ST igual o mayor a 2 mm seguida de una onda T negativa y que se presenta en mas de una derivación precordial. (desde V1 a V3); tipo 2 que también presenta la elevación del ST pero seguida de una onda T bifásica o positiva; y el tipo 3 que presenta una elevación del segmento ST menor o igual a 1 mm. Aunque los tres patrones pueden estar presentes en este síndrome, únicamente la presencia del primer patrón es diagnóstico.⁴ Se deben de tener en cuenta otras etiologías en el diagnóstico diferencial del estudio

aguda, hemopericardio, embolismo pulmonar, aneurisma disecante de aorta, distrofia muscular de Duchenne, hipertrofia ventricular, cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, tumor mediastinal, pectum excavatum, repolarización temprana especialmente en atletas.⁴

Figura 2. Patrones electrocardiográficos del Síndrome de Brugada⁴



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se ha descrito casos en casi todo el mundo pero con mayor prevalencia en Asia y Europa. Cuando se analizan los datos de los diferentes estudios publicados, desde 4 a 12% de las muertes súbitas e inesperadas, particularmente en gente joven, son debidas a este síndrome sin embargo la mayoría de los pacientes con síndrome de Brugada permanecen asintomáticos.⁸ Por otro lado, el síncope o paro cardiaco como consecuencia de una arritmia como la taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular han estado presentes en el 17 a 42 % de los individuos diagnosticados.¹⁴ La edad de

de una elevación del Segmento ST de V1 a V3 como: Bloqueo de rama derecha atípico, infarto agudo de miocardio en especial de ventrículo derecho, pericarditis

inicio de la sintomatología en particular el paro cardiaco es alrededor de la cuarta década de la vida. El síncope previo se puede presentar hasta en un 23% de estos pacientes. Hasta un 20% de los pacientes pueden presentar arritmias supraventriculares y por lo tanto aquejar mareos o palpitaciones.⁵ Las arritmias ventriculares en el síndrome de Brugada generalmente suceden durante el reposo, especialmente en la noche durante el sueño, lo cual sugiere que la actividad vagal puede jugar un papel importante en la arritmogénesis de este síndrome. Este síndrome es de 8 a 10 veces mas prevalente en el hombre que en la mujer y usualmente la sintomatología en el primero es mas marcada al momento del diagnóstico.¹¹ Se han propuesto dos hipótesis al respecto: La primera fue descrita por Diego et al, en donde se demostró que los varones portadores de este síndrome

presentaban mayor densidad de corrientes transitorias de potasio en el ventrículo en relación con las mujeres control, lo que explicaría la muesca mas profunda en la fase una del potencial de acción en los hombres en comparación con las mujeres.¹⁰ Otra hipótesis es relacionada al estado hormonal, ya que se ha observado regresión del patrón electrocardiográfico típico en hombres castrados y al parecer los niveles de testosterona parecen ser mas elevados en los pacientes portadores de Brugada que en los controles.¹² El aspecto hormonal se puede ver apoyado por el hecho que en los pocos estudios en edad pediátrica con Síndrome de Brugada, no existen variaciones fenotípicas en niños o niñas. Se ha propuesto que por lo tanto las hormonas pueden modificar las corrientes iónicas de membrana, pero se necesitan más estudios para concluir este aspecto. En cuanto al cuadro

clínico en los niños, existen pocas descripciones de esta patología en este grupo, pero los casos en la literatura hacen referencia a niños que se han captado en tamizaje de las familias de aquellos pacientes mayores que se han diagnosticado con este síndrome. El patrón electrocardiográfico mas frecuente es el tipo 1 y el síntoma principal hace referencia al síncope el cual en algunos de los pacientes es precipitado por enfermedad febril.¹⁵

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los consensos en el tema han unificado criterios para el diagnóstico de esta enfermedad que comprenden factores electrocardiográficos, clínicos, familiares, historia de arritmias documentadas o síntomas relacionados a arritmias (cuadro 1).

Tabla 1. Criterios Diagnósticos del Síndrome de Brugada. ⁴

C r i t e r i o s electrocardiográficos	<p>Apariencia de un segmento ST con elevación mayor o igual a 2 mm en más de una derivación precordial derecha (V1 a V3).</p> <p>Nota: puede darse de manera espontánea o posterior a la exposición a un bloqueador de sodio.</p> <p>Únicamente el patrón tipo 1 es por si solo diagnóstico del Síndrome de Brugada.</p>
Además debe presentar:	
Arritmias ventriculares documentadas	<p>Fibrilación ventricular documentada</p> <p>Taquicardia ventricular polimórfica</p> <p>Inducibilidad de arritmias ventriculares con estimulación eléctrica programada</p>
Historia familiar	<p>Historia de muerte súbita en menores de 45 años</p> <p>Presencia de patrón característico en el ECG en otros miembros de la familia</p>
Síntomas relacionados a arritmia	Síncope
Otros	<p>Disnea nocturna</p> <p>Deben descartarse otras etiologías que generen un patrón electrocardiográfico similar.</p>

Existen casos en los cuales el síndrome de Brugada se encuentra enmascarado, para esto se ideó la estrategia de uso de un test en el cual se administran bloqueadores de los canales de sodio con el propósito de agudizar las disfunción existente en los canales de dicho ión y así desenmascarar el síndrome.⁷ Se concluye el test cuando resultan positivos por Brugada al mostrarse el trazo tipo uno en el electrocardiograma o en casos de extrasístoles ventriculares o aparición de algún tipo de arritmia. Así como ensanchamiento del ST igual o mayor al 130% de la línea base. Los fármacos más utilizados en el test son: flecainamida, procainamida, entre otros.⁷

TRATAMIENTO

Se ha propuesto como tratamiento definitivo el uso de desfibriladores implantados. Sin embargo existen así mismo indicaciones para la colocación de estos dispositivos, según lo discutido en el consenso de Síndrome de Brugada realizado en el 2003.² En caso de existir sintomatología se considera: la presentación de muerte súbita en la que se logre resucitación, así como la presencia de síncope en el marco de una presentación espontánea del síndrome a través de morfología tipo 1 en el electrocardiograma, o bien la presencia de síncope en el contexto de morfología electrocardiográfica tipo 1 posterior al uso de sodio antagonistas. En el caso de los

pacientes asintomático se indica la implantación del desfibrilador en aquellos casos en los que se presente morfología tipo 1 en el electrocardiograma y aparición de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular durante un estudio electrofisiológico. Si no es así se considera seguimiento cercano del paciente. Por otro lado en pacientes asintomático que expresan morfología tipo 1 en el electrocardiograma posterior al uso de antagonistas de los canales de sodio se colocará el dispositivo en los casos que asocien historia familiar de muerte súbita y aparición de taquicardia ventricular así como fibrilación ventricular en el estudio electrofisiológico. Los casos que no cumplan lo anterior mencionado se considerará solo seguimiento cercano. Por otro lado el tratamiento farmacológico se ha contemplado como otra opción y es motivo de estudios.² Se han descrito 2 mecanismos de acción farmacológica que pueden ser útiles en el manejo del Brugada:

- 1- Disminución del flujo de salida de corrientes positivas como inhibidores Ito,
- 2- Aumento del flujo de entrada de corrientes positivas (ICa, INa).⁴

Entre los fármacos estudiados encontramos:

La quinidina es un bloqueador de Ito, fue efectivo en modelos experimentales mediante la supresión de la fase 2 de reentrada.^{6, 18, 13} En la práctica clínica resultó

útil reduciendo de la aparición de taquicardia ventricular así como de fibrilación ventricular. También se ha contemplado como en terapia coadyuvante del desfibrilador implantable en casos de necesidad de choques múltiples. Por otro lado la 4-aminopiridina también ha resultado útil en modelos experimentales, compartiendo el mismo mecanismo de acción que la quinidina, sin embargo se cree pueda tener efecto neurotóxico en humanos.¹⁸ En el caso de fármacos que proveen un aumento en los flujos de corrientes de sodio y calcio. Un inhibidor de la fosfodiesterasa III, el cilostazol ha dado resultados preliminares controversiales en cuanto a prevención en la aparición de fibrilación ventricular. Una opción dentro del mecanismo de aumento del flujo de corrientes de sodio es la dimetil litoespermato B, una extracto de la hierba tradicional china: Danshen, ha mostrado sido efectiva en modelos experimentales.¹ Este fármaco necesita aún estudios clínicos más resulta prometedor en al manejo del síndrome.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Brugada es una patología interesante desde el punto de vista clínico, electrocardiográfico, etiológico, genético y terapéutico. En nuestros países no son patologías frecuentes pero se deben de tomar en cuenta con el alto grado de migración

entre los continentes que se observa hoy en día. El clínico debe estar al tanto de esta patología ya que con un alto grado de sospecha puede generar un diagnóstico certero y un manejo adecuado especializado, tomando en cuenta los procedimientos diagnósticos y terapéuticos a disposición descritos en los consensos.

RESUMEN

El Síndrome de Brugada en una entidad clínica que recientemente ha captado la atención de muchos clínicos. Se ha relacionado con un aumento en el riesgo de muerte cardíaca súbita y aparición de arritmias malignas especialmente en la población joven. El presente artículo contempla una revisión de los aspectos más importantes del síndrome.

BIBLIOGRAFIA

1. Antzelevitch C: Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 29:1130-1159, 2006
2. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al: Brugada syndrome: report of the Second Consensus Conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 111:659-670, 2005
3. 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: 1391-1396
4. Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada Syndrome. *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol. 51, No. 1 (July/August), 2008: pp 1-22
5. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al: Longterm follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 105:73-78, 2002
6. Belhassen B, Glick A, Viskin S: Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 110:1731-1737, 2004
7. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al: Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 101:510-515, 2000
8. Brugada, P. Síndrome de Brugada. Vol. 12 N° 3. Cardiovascular risk factors. 2003
9. Casini S, Tan HL, Bhuiyan ZA, et al: Characterization of a novel SCN5A mutation associated with Brugada syndrome reveals involvement of DIIIS4-S5linker in slow inactivation. *Cardiovasc Res* 76: 418-429, 2007
10. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al: Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 106: 2004-2011, 2002
11. Eckardt L: Gender differences in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18:422-424, 2007
12. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, et al: Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol* 26:1551-1553, 2003
13. Mok NS, Chan NY, Chiu AC: Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 27:821-823, 2004 (6 Pt 1)
14. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al: Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 105:1342-1347, 2002
15. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al: Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 115:2042-2048, 2007
16. Schulze-Bahr E, Eckardt L, Paul M, et al: Molecular genetics of the Brugada syndrome, in: Antzelevitch C, Brugada P (eds): *The Brugada Syndrome: from Bench to Bedside* (ed 1). Blackwell Publishing, 2005, p. 42-51
17. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation*. 1996;93:372-379.
18. Yan GX, Antzelevitch C: Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 100:1660-1666, 1999.