
SINDROME DE BRUGADA: Revisión

Nélida Inés Giménez, Yanela Caterina Foglia, Nilda Laura Giménez
Dr. Antonio Aguirre

RESUMEN

INTRODUCCION: En 1992 se describió el Síndrome de Brugada, 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.

OBJETIVO: En este trabajo se propone una secuencia para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas, que podrá ser modificada en la medida que avance la comprensión de este síndrome.

MATERIALES Y METODOS: Para la realización del presente trabajo nos basamos en la búsqueda de artículos científicos publicados en el periodo de 2000 hasta 2005 en revistas médicas de la biblioteca del Instituto de Cardiología de Corrientes, de la biblioteca de la Facultad de Medicina-UNNE y CIB Chaco. Además de Libros de Medicina Interna.

CONCLUSIONES: La reciente identificación de la mutación solidificó su caracterización como entidad independiente. Hay en la actualidad una verdadera explosión de trabajos convergentes que señalan su prevalencia significativa. El diagnóstico es de especial importancia por afectar a hombres en edad productiva. Hasta el presente la única herramienta terapéutica de largo plazo es el cardioversor desfibrilador automático implantable.

PALABRAS CLAVES: Síndrome de Brugada, Muerte súbita, Cardioversor desfibrilador implantable, Fibrilación ventricular, Taquicardia ventricular.

SUMMARY

INTRODUCTION: Brugada's syndrome was described in 1992, characterized by the presence of sudden death or syncope in patients with a structurally healthy heart and an electrocardiographic pattern are the ST segment elevation from V1 to V3 leads and similar morphology of the right bundle branch block.

OBJETIVE: A sequence for the decision making of diagnose and therapeutic is propose for this work, that could be modified in the measurement that advances the understanding of this syndrome.

MATERIAL AND METHODS: In order to make this work we looked on published scientific articles in the period of 2000 until 2005 on medical magazines of the library of the Institute of Cardiology of Corrientes, of the library of the Faculty of Medicina-UNNE and CIB Chaco. In addition to Internal Medicine Books.

CONCLUSIONS: The recent identification of the mutation solidified its characterization like independent organization. There is a great amount of convergent works that indicate their significant prevalence at the present time. The diagnosis is important because it affects to men in productive age. At present, the only effective treatment is the implantable cardioverter defibrillator.

KEYS WORDS: Brugada syndrome, sudden death, implantable cardioverter defibrillator, Ventricular tachycardia - Ventricular fibrillation

INTRODUCCION

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 (Síndrome de Brugada).⁽¹⁾ La muerte cardíaca súbita se describe como una muerte inesperada de origen cardíaco que ocurre en menos de una hora después de haber iniciado los síntomas.⁽²⁾ Las características familiares de este síndrome, que se transmite de manera autosómica dominante, con penetrancia incompleta⁽³⁾. Su letalidad, ha implicado un importante impulso a la investigación genética en cardiología. 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. Dadas las graves consecuencias de este tipo de trastorno eléctrico, es necesario que internistas y cardiólogos conozcan sus características para detectarlo tempranamente y dar un tratamiento oportuno a la población, mayoritariamente joven y productiva, a la que afecta.⁽¹⁾

Se caracteriza por electrocardiograma (ECG) con patrón de bloqueo de rama derecha (BRD) y manifiesta alteración de la repolarización ventricular, que consiste en supradesnivel persistente del punto J y del segmento ST de V1 a V2 o V3 (onda J idiopática), QTc normal, episodios sincopales y/o paro cardiorrespiratorio con tendencia elevada al desarrollo de taquicardia ventricular polimorfa (TVP) muy rápida (de 260 a 352 lpm) que a menudo degenera en fibrilación ventricular (FV) y muerte súbita. La asociación de BRD, supradesnivel persis-

tente del punto J y del segmento ST de V1 a V2 o V3, con QTc normal, en pacientes masculinos de mediana edad, con corazón estructuralmente normal y recuperados de un episodio de muerte súbita por TVP/ FV caracterizan el síndrome clínico y electrocardiográficamente. La sola presencia del patrón electrocardiográfico, en ausencia de los eventos de TVP/ FV, no debe considerarse síndrome de Brugada y es mejor denominarlo "patrón Brugada" del ECG.⁽⁴⁾

OBJETIVOS

El síndrome de Brugada se caracteriza clínicamente por la aparición de síncope o muerte súbita en relación con taquiarritmias ventriculares, en pacientes que tienen el corazón estructuralmente normal. En este trabajo se propone una secuencia para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas, que podrá ser modificada en la medida que avance la comprensión de este síndrome.

MATERIALES Y METODOS:

Para la realización del presente trabajo nos basamos en la búsqueda de artículos científicos publicados en el periodo de 2000 hasta 2005 en revistas médicas de la biblioteca del Instituto de Cardiología de Corrientes, de la biblioteca de la Facultad de Medicina-UNNE y CIB Chaco. Además de Libros de Medicina Interna.

HISTORIA Y EPIDEMIOLOGIA

En 1992 Pedro y Joseph Brugada describieron los primeros ocho pacientes. El síndrome se observó por vez primera en un paciente de tres años de edad, de origen caucásico y nacionalidad polaca. Este paciente presentó varios episodios de pérdida de conciencia y había sido resucitado varias veces por su padre. La hermana del paciente murió súbitamente a los dos años de edad después de varios episodios de casi muerte súbita abortada gracias a las maniobras de resucitación por su padre. Cuando la hermana murió, recibía tratamiento con amiodarona y tenía implantado un marcapaso ventricular permanente a demanda.⁽²⁾

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.⁽¹⁾

En los Estados Unidos ocurren 300.000 nuevos casos de muerte súbita por año. De ellos, el 85% en pacientes con cardiopatía estructural (265.000/año) y el 15% restante (45.000/año) ocurre en ausencia de cualquier cardiopatía demostrable. De este último contingente, aproximadamente 24.000/año son

por fibrilación ventricular idiopática (FVI) y es posible que el 50% de estas últimas correspondan a síndrome de Brugada (12.000/año) que pueden presentar o no en forma espontánea el típico patrón electrocardiográfico.⁽⁴⁾

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 y el 0.6% de otra muestra de 10,420 sujetos los tenían. La incidencia en un grupo de 163,110 niños japoneses fue del 0.0006%. Esto sugiere que el síndrome se manifiesta 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.⁽¹⁾

GENETICA

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.⁽¹⁾ El síndrome de Brugada es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante.⁽⁵⁾ Los defectos genéticos conocidos se localizan en el cromosoma 3 y afectan el canal de sodio (SCN5A). Hasta ahora tres mutaciones distintas y un polimorfismo han sido identificados en el canal de sodio en dos familias y en un paciente esporádico. Una afecta el exón 28 (error en la lectura omisense mutations), una el intrón 7 (introducción de dos bases M), y la última representa una sustracción de un nucleótido A en el gen SCN5A.⁽²⁾

FISIOPATOLOGIA

El síndrome de Brugada es una enfermedad primaria que da lugar a una actividad electrofisiológica anormal en el epicardio ventricular derecho.⁽¹⁾ Las bases iónicas y celulares del síndrome se han adjudicado a una distribución homogénea de la corriente de salida transitoria de potasio (I_{to}) a través de la pared ventricular de grandes mamíferos (perros, primates y humanos). Esta corriente iónica actúa en las etapas tempranas de la repolarización, principalmente en la fase 1 del potencial de acción y determina la morfología de espiga y domo en el epicardio y su disminución acentuada o su ausencia en el endocardio ventricular.

Los datos disponibles sugieren que el supradesnivel del segmento ST observado en el electrocardiograma de pacientes con síndrome

de Brugada es el resultado de la depresión o pérdida de “domo” del potencial de acción en el epicardio ventricular derecho. Su aparición sólo en derivaciones precordiales derechas es compatible con la observación de la pérdida del domo del potencial de acción más fácilmente inducible en células del epicardio ventricular derecho que en el izquierdo, debido a la mayor densidad de corrientes I_{to} en el epicardio ventricular derecho. Las arritmias y la muerte súbita de los pacientes con síndrome de Brugada se deberían a fenómenos de reentrada (en fase 2) con punto de partida en el epicardio del ventrículo derecho. La reentrada en fase 2 se ha demostrado previamente con la administración de flecaïnida en un modelo experimental canino.⁽⁶⁾

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 I), que explica el origen de las arritmias ventriculares. Las extrasístoles ventriculares asociadas a reentrada en fase dos, con intervalos de acoplamiento muy cortos, serían las responsables de perpetuar la arritmia ventricular. 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. Las variaciones circadianas explican la mayor incidencia de muerte súbita durante la noche, cuando el tono vagal es más acentuado. Sin embargo, el sistema nervioso autónomo parece ser únicamente un modulador del síndrome y no la causa del mismo.⁽¹⁾

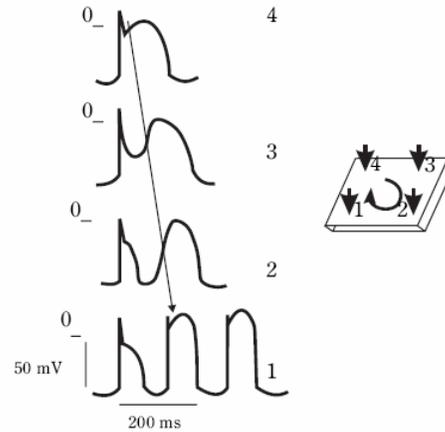


FIG I

CLINICA

Existen pacientes asintomáticos en quienes el electrocardiograma típico del Síndrome se encuentra por casualidad durante un examen rutinario. El electrocardiograma de estos pacientes no difiere del que presentan los pacientes sintomáticos. De cualquier manera, en los años subsecuentes al descubrimiento electrocardiográfico diagnóstico, el 40% de esta población desarrollará un nuevo o su primer episodio de taquicardia ventricular polimórfica rápida que puede resultar en muerte súbita.⁽²⁾

El síndrome se caracteriza por la presencia de un cuadro electrocardiográfico de bloqueo de rama derecha, elevación del ST de V1 a V3 (Figura II) 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.^(1,7)

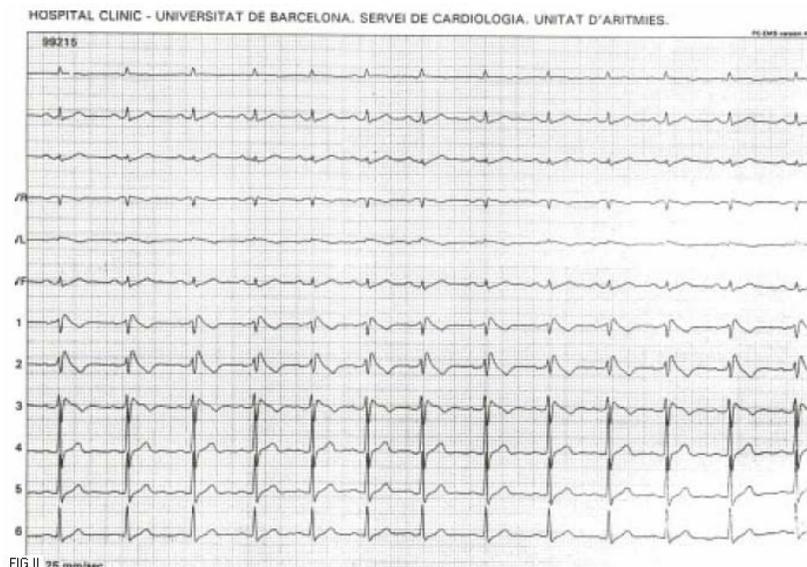


FIG II 25 mm/sec

Las arritmias ventriculares son característicamente arritmias rápidas polimórficas. Previo al episodio de arritmia, la mayoría de los pacientes presenta un ritmo sinusal normal, sin cambios en la repolarización ni en el intervalo QT. Se ha sugerido que la iniciación de las arritmias es bradicardia-dependiente. Esto podría muy bien explicar la incidencia más alta de muerte súbita durante la noche en los pacientes con Brugada. Un 10% de los pacientes con este Síndrome presenta también fibrilación auricular paroxística o crónica, que puede comenzar a una edad muy joven, sugiriendo un origen genético.⁽²⁾

El esfuerzo físico, los betaestimulantes y los alfaalíticos tienden a disminuir las manifestaciones eléctricas, mientras que el reposo, los betabloqueantes, los alfaalimiméticos, la estimulación vagal, la hipertermia, ciertas terapéuticas psicotrópicas y a veces la intoxicación por cocaína tienden a aumentarlas.⁽⁵⁾

DIAGNOSTICO

Ante la sospecha del síndrome y en ausencia del patrón electrocardiográfico típico en los familiares de primer grado, deben realizarse pruebas farmacológicas con el objetivo de desenmascarar eventuales formas latentes. La prueba se considera positiva si se logra la aparición o la exacerbación del patrón electrocardiográfico, o sea, un aumento del supradesnivel del segmento ST de 1 mm con una duración superior a los 80 mseg a partir del punto J. Las drogas más usadas con esta finalidad son: El antiarrítmico de la clase IC flecainida en dosis de 2 mg/kg en 10 minutos de infusión. También pueden usarse ciertos antiarrítmicos de la clase 1A: Procainamida, en dosis de 10 mg/kg en 10 minutos; en ese caso la dosis es de 0,5 mg/kg/min. y Ajmalina presentada en ampollas de 50 mg que se administra por vía endovenosa en 5 minutos. La dosis máxima es de 1 mg/kg, administrada en 5 minutos seguida de infusión continua de 0,25 mg/kg en 15 minutos.^(4,8)

En el Hospital Clínico de Barcelona se realiza un protocolo que consiste en completar un estudio electrofisiológico convencional, incluyendo estimulación ventricular, para posteriormente infundir 50mg 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. 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 nor-

mal 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. 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.⁽¹⁾

En relación con las TVP potencialmente letales, se recomienda seguir el algoritmo propuesto por Lorga Filho y Brugada, modificado: en presencia de FVI y ECG normal, sospechar de la presencia de la forma intermitente del síndrome. En este caso, administrar ajmalina, procainamida o flecainida, con el objetivo de poner de manifiesto o exacerbar el patrón electrocardiográfico típico. Debe realizarse un ECG antes de la inyección del fármaco escogido y otro luego de su administración. Las pruebas farmacológicas deben realizarse en un ambiente que disponga de recursos para reanimación, porque en el 0,5% de los casos pueden desencadenarse FV. Si el resultado de la prueba se considera positivo por la aparición del típico patrón electrocardiográfico, debe procederse a la derivación para realizar un estudio electrofisiológico con el objetivo de evaluar a inducibilidad de la arritmia y medir el intervalo H-V, que con frecuencia es prolongado en el síndrome de Brugada.⁽⁴⁾ Se debe tener el consentimiento del paciente para llevar a cabo dicho estudio debido a las consecuencias mencionadas.⁽⁹⁾

Se extraen muestras de sangre con heparina para efectuar las pruebas genéticas.

En todos los casos se indica la prueba farmacológica a los familiares asintomáticos, dado el carácter hereditario del cuadro que nos ocupa. En los portadores asintomáticos de la patente electrocardiográfica se realizan estudios periódicos con ECG de Holter, ya que se ha demostrado que pueden tornarse sintomáticos.⁽⁴⁾

Criterios de Gussak para el diagnóstico del síndrome de Brugada

Este autor propone que la presencia de un criterio mayor y uno menor hace el diagnóstico del síndrome con mayor sensibilidad que su aparición aislada.

Criterios mayores:

1. Patrón Brugada en el ECG en pacientes con corazón estructuralmente normal.

2. Aparición del patrón Brugada con la inyección de bloqueadores de los canales de Na⁺.

Criterios menores:

1. Historia familiar de muerte súbita.
2. Síncope de origen desconocido.
3. Episodio documentado de TV/FV.
4. Inducibilidad en el estudio electrofisiológico.
5. Positividad de los estudios genéticos (por definir).⁽¹⁰⁾

PRONOSTICO Y TRATAMIENTO:

El síndrome de Brugada es una enfermedad extremadamente maligna⁽²⁾ y su tasa de mortalidad es muy elevada: en promedio llega al 10%.⁽⁴⁾

En los pacientes que padecen síncope y, en aquellos con antecedente de un episodio de casi muerte cardíaca súbita, la incidencia de un nuevo episodio de fibrilación ventricular es muy alta: un tercio de estos pacientes presentan recurrencia en los siguientes dos años. Por desgracia, el pronóstico de los enfermos asintomáticos, es el mismo.⁽²⁾

Desde el punto de vista pronóstico parecen existir cuatro grupos de pacientes:

- 1) Los sintomáticos en quienes hay que implantar un desfibrilador.
- 2) Los asintomáticos con una historia familiar de muerte súbita en quienes probablemente hay que colocar un desfibrilador.
- 3) Los asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita, cuyas anomalías son inducibles con el estudio electrofisiológico, son también candidatos al desfibrilador.
- 4) Los asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita y no inducibles, en quienes probablemente no es necesario ningún tratamiento.⁽⁷⁾

Hasta el momento, el único tratamiento disponible efectivo es el desfibrilador automático implantable. La controversia se presenta cuando el enfermo es asintomático. Pese a esto, por la alta letalidad del síndrome se recomienda un tratamiento más agresivo⁽¹⁾ ya que los betabloqueantes sotalol o la amiodarona -principales drogas usadas en el síndrome - no son confiables en la eliminación de las arritmias fatales, ni siquiera en los pacientes asintomáticos. En estos últimos, si fue posible la inducción de una Taquicardia Ventricular sostenida (TVS), deben recibir la indicación de un cardiodesfibrilador.⁽⁴⁾

CONCLUSIONES:

El síndrome de Brugada, descrito por primera vez hace menos de una década, ha merecido intensos estudios en el campo clínico, farmacológico, electrofisiológico, genético y terapéutico.

La reciente identificación de la mutación solidificó su caracterización como entidad independiente.

Hay en la actualidad una verdadera explosión de trabajos convergentes que señalan su prevalencia significativa.

El diagnóstico es de especial importancia por afectar a hombres en edad productiva.

La entidad permitió identificar un subgrupo que hasta hacía poco se clasificaba como fibrilación ventricular idiopática, que representa el 50% de todo el contingente.

Hasta el presente la única herramienta terapéutica de largo plazo es el cardiodesfibrilador automático implantable.

El estudio de los familiares o portadores sanos debe realizarse siempre, con las pruebas farmacológicas, genéticas y electrofisiológicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Asensio LE, Álvarez MB, Lozano DE, Farías VA y col. Elevación del ST, bloqueo de rama derecha y muerte súbita: Síndrome de Brugada. Arch Inst Cardiol Mex 2000; 70 (2): 301-311.
2. Bosque GA. Síndrome de Brugada. Gac Med Mex 2001; 137 (1): 53-58.
3. Shin SC, Ryu HM, Lee JH y col. Prevalence of the Brugada-type ECG recorded from higher intercostal spaces in healthy Korean males. Circ J. 2005 Sep;69(9):1064-7.
4. Perez Riera AR, Fortunato de Cano S, Fleury de Padua Neto LA, Schapachnik E. Síndrome de Brugada: nuevos conceptos y expectativas futuras. Rev Argent Cardiol 2001; 69: 652-662.
5. Leenhardt A, Hamdaoui B, Di Fusco S y col. Syndrome de Brugada. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux. May 2003; 96(4):30-37.
6. Civetta MM, Moro SM, Chiale PA, Elizari MV, Escobar JR, Sicouri SJ. El efecto preferencial de la aimalina sobre el epicardio ventricular derecho canino puede explicar las manifestaciones electrocardiográficas del síndrome de Brugada. Rev Argent Cardiol 2002; 70: 118-126.
7. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. Vol. 1. 14^{ta} ed. Madrid: Ediciones Hartcourt SA; 2000:606-609.
8. Wilde A, Antzelevitch C, Borggreffe M. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome. Circulation. 2002; 106:2514.
9. Shunichiro Miyoshi, Hideo Mitamura, Yukiko Fukuda. Link Between SCN5A Mutation and the Brugada Syndrome ECG Phenotype. Circ J 2005; 69: 567-575.
10. Gussak I, Bjerregaard P, Hammill SC. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1635-1638.