

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

SÍNDROME DE BRUGADA

Dr. Raúl Díaz-Padrón Camejo,¹ Dr. Jesús Castro Hevia² y Dr. Miguel A. Quiñones Pérez¹

RESUMEN

El síndrome de Brugada es una nueva entidad, caracterizada por un aparente bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST, tendencia a presentar arritmias ventriculares malignas (taquicardia ventricular polimórfica y/o fibrilación ventricular) y muerte súbita cardíaca (MSC). El patrón electrocardiográfico puede estar presente, ser intermitente u oculto (solo demostrable con *test* realizado con Flecaínida, Procainamida o Ajmalina). La incidencia en países asiáticos es entre el 0,05 y 0,6 % de la población adulta. El evento arrítmico puede ocurrir en reposo, desencadenado por el *stress* o sin relación aparente con variaciones del sistema nervioso autónomo. La enfermedad se transmite genéticamente con un patrón autosómico dominante, con predominio en varones, detectándose hasta el momento 3 mutaciones que afectan en diversas vertientes el funcionamiento de los canales de sodio. En los casos que se han realizado estudios anatomopatológicos han resultado negativos. El diagnóstico se realiza en los pacientes con o sin síntomas mediante la detección del electrocardiograma patológico basalmente o con *test* farmacológico. La recurrencia o la posibilidad de un primer episodio sincopal o de MSC es del 30 % en los primeros 3 años de realizado el diagnóstico. El pronóstico es fatal si no se implanta un Desfibrilador Automático (DAI) tanto en los que han presentado síntomas como en los asintomáticos que tengan antecedentes familiares de MSC y/o que las arritmias sean inducibles en el laboratorio.

Descriptores DeCS: ELECTROCARDIOGRAFIA/métodos; MUERTE SUBITA CARDIACA; FIBRILACION VENTRICULAR; TAQUICARDIA VENTRICULAR/diagnóstico.

LA MSC está definida como la muerte inesperada de causa cardíaca que ocurre antes de 1 h del inicio de los síntomas

previos (si los hubiera) en una persona sin enfermedad que podría ser fatal.¹ Se calcula que aproximadamente el 90 % de los casos

¹ Especialista de I Grado en Cardiología.

² Especialista de II Grado en Cardiología.

presentan algún tipo de *cardiopatía estructural cardiaca*^{1,2} y entre el 5 al 10 % el corazón es aparentemente sano,³⁻⁵ el síndrome de Brugada pertenece a este último grupo.

Desde el año 1953 hasta la década de los 80 se describieron pacientes con la imagen de BRD y supradesnivel del ST como variantes de la normalidad,⁶⁻¹⁰ solo los doctores *Pedro y José Brugada* relacionaron esta alteración eléctrica con la MSC al describir 3 pacientes en 1991 en la reunión anual del NASPE;¹¹ y 1 año después publicaron sus experiencias junto a la de otros colegas en 8 pacientes.¹² Estos investigadores fueron los primeros en relacionar el patrón electrocardiográfico con la MSC y plantearon que se trataba de un desorden cardiaco funcional, además sugirieron que la base fisiopatológica estaba relacionada con la dispersión de la refractariedad del tejido cardiaco o con una conducción anisotrópica extrema del sistema de conducción y del músculo que desencadenaban TVP y Fibrilación Ventricular (FV). Hasta principios de este año se habían reportado en la base de datos de estos investigadores información de más de 250 pacientes enviados de países de Europa, Asia y América.¹³

A causa del poco tiempo transcurrido desde la descripción de este síndrome, así como por sus manifestaciones electrocardiográficas no siempre presentes, es difícil precisar su distribución e incidencia. Se ha publicado como la causa más frecuente de muerte súbita en pacientes menores de 50 años en los que no se conocen enfermedades cardiacas previas.¹⁴ Autores japoneses han encontrado una incidencia en la población adulta entre el 0,05 y 0,6,^{15,16} y en el 0,0006 % de electrocardiogramas realizados en niños y adolescentes.¹⁷ Estos datos demuestran que esta entidad se manifiesta en edad adulta.

*Chen y otros*¹⁸ demostraron el gen relacionado con este síndrome mediante el estudio de 6 familias y 2 casos esporádicos con la enfermedad, usando métodos de genética molecular. Ellos analizaron una variedad de canales iónicos y en 3 familias se detectó mutaciones en el gen de los canales de sodio, el SCN5A, en el cromosoma 3; este gen es el responsable para el LQT3, pero esas mutaciones fueron en sitios diferentes al LQT3 del síndrome de QT Largo. La transmisión es autosómico dominante, y predominan los varones (8:1) aunque en algunos países como en Tailandia se ven exclusivamente en ese sexo. Se han descrito 3 mutaciones que por otro lado no se han encontrado en algunas familias afectadas, lo que indica que la enfermedad es heterogénea, ellas afectan el exón²⁸ en una, el intrón 7 en la otra y por último en el gen SCN5A. Estos defectos provocan una aceleración en la recuperación de los canales de sodio o la ausencia de funcionamiento del canal. Se piensa que causen FV por la heterogeneidad de los períodos refractarios causados por la presencia de canales de sodio normales y mutados en el mismo tejido o por reducción en el número de canales de sodio funcionantes lo que podría desarrollar arritmias reentrantes. Estos hallazgos refuerzan el concepto de que esta entidad es una enfermedad eléctrica primaria del corazón.

Los factores desencadenantes de las arritmias cardiacas no están completamente definidos. En algunos pacientes las arritmias son desencadenadas durante la noche^{19,20} lo que sugiere que puede ser bradicardia dependiente, se ha publicado un caso que con la estimulación cardiaca permanente a frecuencia relativamente elevada se controlaron los episodios de arritmias ventriculares,²¹ sin embargo, en algunos fue desencadenada por estrés y en otros sin relación con cambios en el sistema nervioso

autónomo.¹³ El sustrato de las arritmias es el defecto genético que altera el funcionamiento de los canales de sodio, los disparadores parecen ser extrasístoles ventriculares o cambios en la frecuencia cardiaca y el tono autonómico es el modulador que determina que las arritmias sean autolimitadas y provoquen solo mareos o síncope, o sean sostenidas y provoquen una parada cardiaca.

En 17 pacientes de la base de datos de los doctores *Brugada* se han realizado biopsia endomiocárdica y en 5 estudios anatomopatológicos posmortem siendo normales en todos.¹³

Las manifestaciones clínicas se relacionan con las arritmias ventriculares malignas, ya que causan síncope cuando son autolimitadas y MSC cuando no son terminadas por un choque eléctrico. Los pacientes pueden mostrar el patrón electrocardiográfico típico o un electrocardiograma normal. El test de Ajmalina, Flecaínida o Procainamida a dosis terapéuticas modifica el electrocardiograma y permiten el diagnóstico por la aparición del supradesnivel del ST en más de 1mv respecto al basal.²² El electrocardiograma patológico es un marcador de MSC independientemente de si el paciente es sintomático o no, y el riesgo de recurrencia o de un primer episodio sincopal o de MSC es del 30 % en los 3 años subsiguientes.²³ Por lo tanto, el diagnóstico se realiza mediante la detección de manera espontánea o provocativa con fármacos del patrón electrocardiográfico, que consiste en que el QRS en precordiales derechas (V1, V2, V3) finaliza en una deflexión positiva r' u onda J, seguida de un supra desnivel del segmento ST que cae lentamente finalizando en una onda T negativa, fundamentalmente en V1 menos prominente en V2 y V3; sin depresión en las derivaciones opuestas (figura).

Las anomalías de la repolarización son más prominentes en las derivaciones derechas en espacios intercostales más altos que los habituales.²⁴ La morfología del supradesnivel del ST es en forma de domo o convexa, de silla de montar invertida, o triangular;²⁵ mientras que la forma convexa se relaciona con episodios agudos de inestabilidad, la forma de silla invertida parece estar relacionada más con el curso crónico.²⁶

Hay autores que han encontrado el aumento del ST de forma significativa antes²⁷ y después¹⁹ del evento de FV (detectado por *Holter* en pacientes con el síndrome) y otros no.²⁸ *Miyasaki*²⁹ demostró la gran variabilidad del patrón electrocardiográfico en estos pacientes, con o sin bloqueo de rama derecha, con el signo eléctrico permanente, intermitente u oculto (solo apreciable con fármacos), lo que sugiere un trastorno funcional aunque los moduladores orgánicos son desconocidos.¹³ Se han realizado múltiples pruebas para aumentar la elevación del ST o para disminuirla: la estimulación adrenérgica, en general el ejercicio y el aumento de la frecuencia cardiaca la disminuyen, mientras que la estimulación vagal, la disminución de la frecuencia cardiaca, los fármacos clase I, IC y III la aumentan.

Los datos clínicos y de los estudios electrofisiológicos sugieren que puede haber asociado un bloqueo de rama derecha en algunos casos (muestran el trastorno de conducción cuando el patrón eléctrico del síndrome ha desaparecido con isuprel). La cartografía ventricular derecha ha demostrado demora de la conducción en la pared anterior y tracto de salida solo cuando una secundaria onda R' está presente en V1.¹⁹ No parece existir una relación entre el trastorno de conducción de rama derecha y la FV, lo que indica que está asociado al síndrome pero no es parte integral de este.

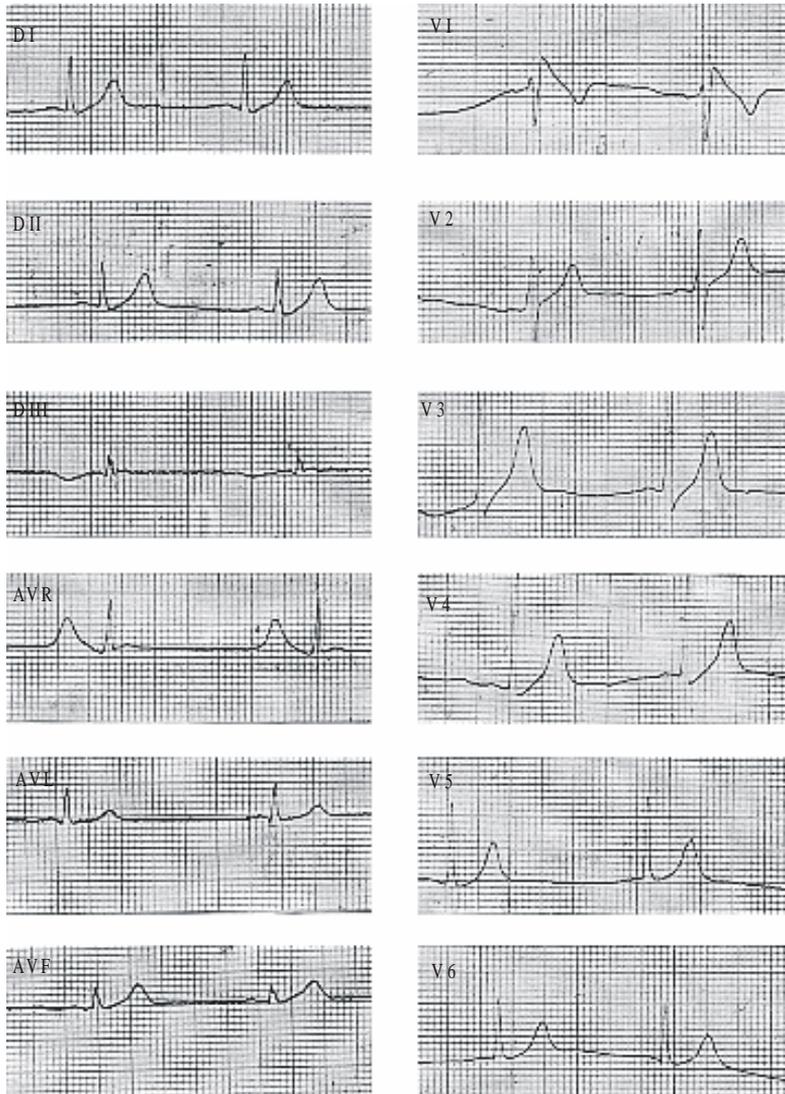


FIG. Paciente de 38 años. Resucitado de muerte súbita. Electro con características típicas de síndrome de Brugada.

Las publicaciones del grupo de *Antzelevitch* han demostrado los mecanismos celulares de las alteraciones electrocardiográficas y de las arritmias.³⁰⁻³² La pérdida del domo del potencial de acción es más acentuada en el epicardio del ventrículo derecho donde las corrientes de entrada son más prominentes, no así en el endocardio, estableciéndose una heterogeneidad de la refractariedad transmiocárdica que podría generar el extrasístole que inicia uno o más ciclos de reentrada; esta alteración en la repolarización se plantea que ocurre en pared libre y tracto de salida del VD; de aquí también se desprende el hecho de que las alteraciones electrocardiográficas sean en derivaciones precordiales derechas ya que hay mayor densidad de corriente en el lado derecho del epicardio ventricular que en el endocardio y que en el ventrículo izquierdo. Los neurotransmisores como la acetilcolina facilitan la pérdida del domo del potencial de acción por suprimir las corrientes de calcio y aumentar las de potasio mientras que los agentes beta colinérgicos como el isuprel y la dobutamina restauran el domo por aumentar las corrientes de calcio. Los bloqueadores de canales de sodio también facilitan la pérdida del domo del potencial de acción como resultado de un aumento negativo en el voltaje en el que se inicia la fase 1. Los agentes clase I que bloquean los canales de sodio de manera mucho más potente que las corrientes de salida (Procainamida, Ajmalina y Flecainida) exacerbaban el patrón eléctrico, mientras que aquellos con acción en bloquear ambas (corrientes de sodio y de salida) como la quinidina y la disopiramida disminuyen el efecto.

La función sinusal es normal, el 10 % de los casos presentan fibrilación auricular

paroxística o crónica y en la mayoría se induce la TVP o FV durante la Estimulación Eléctrica Programada (EEP) con 1, 2 o 3 extraestímulos ventriculares.^{11,12,14,19,28,29} Es muy frecuente el HV prolongado ligeramente (60-75 ms) relacionado con el ligero alargamiento del PR en estos pacientes.¹³

En un interesante artículo¹⁴ sobre pacientes con el síndrome de Muerte Súbita Nocturna se ha encontrado que un porcentaje de ellos presentan BRDHH y supradesnivel del ST de V1 a V3 (clasificados como portadores del síndrome de Brugada). Las víctimas son hombres relativamente jóvenes aparentemente sanos y la muerte ocurre durante el sueño tarde en la noche. La autopsia es negativa y hay historia familiar de muerte súbita. En la mayoría de estos enfermos la EEP provocó TV polimórfica. La exploración no invasiva e invasiva fue normal.

Se han descrito otras entidades con patrones electrocardiográficos que pudieran ser confundidos con esta entidad, como son: DAVD, bloqueo de rama derecha, infarto agudo de miocardio, aneurisma de ventrículo izquierdo, miocarditis, infarto de ventrículo derecho, disección aórtica, tromboembolismo pulmonar, anomalías del sistema nervioso autónomo, atresia tricuspídea, déficit de tiamina, hipercaliemia, hipercalcemia, tumor del tracto de salida del ventrículo derecho, tumor metastásico, intoxicación por cocaína, etc, pero en ninguno de ellos el test farmacológico es positivo.³⁰

Esta enfermedad es fatal, sin embargo el pronóstico es excelente cuando a los pacientes se les implanta un DAI pues yugula los episodios de arritmias. La conducta que se debe seguir en los asintomáticos es de difícil decisión, los hermanos *Brugada* recomiendan implantar un desfibrilador si hay antecedentes de

MSC y/o se inducen arritmias ventriculares malignas en el laboratorio. Aquellos que no tienen antecedentes familiares de MSC y que no sean inducibles “probablemente no sean tributarios de tratamiento alguno”.¹³

Los fármacos antiarrítmicos como la amiodarona y los betabloqueadores no previenen la recurrencia de las arritmias

ventriculares,²³ sin embargo, la quinidina ha demostrado ejercer un potente efecto antiarrítmico en pacientes con FV sin cardiopatía estructural, algunos de ellos clasificados como portadores del síndrome de Brugada,³³ aunque su verdadero papel debe ser establecido.

SUMMARY

Brugada syndrome is a new entity characterized by an apparent right bundle branch block, elevation of the ST segment, a trend toward malignant ventricular arrhythmias (polymorphic ventricular tachycardia and/or ventricular fibrillation) and cardiac sudden death (CSD). The electrocardiographic pattern may be present, intermittent or hidden (it may be only demonstrated by a test with Flecainidine, Procainamide or Ajmaline). The incidence in Asian countries is between 0.05 and 0.6% of the adult population. The arrhythmic event may occur at rest, be caused by stress or have no apparent association with variations of the autonomic nervous system. The disease is genetically transmitted with an autosomal dominant pattern and it prevails among men. 3 mutations affecting in different ways the functioning of the sodium channels have been detected up to now. Those cases in which anatomopathological studies have been conducted have proved to be negative. The diagnosis is made in patients with or without symptoms by the basal detection of pathological electrocardiography or by pharmacological test. The recurrence or the possibility of a first syncopal episode or of CSD is 30% during the first 3 years following the diagnosis. The prognosis is fatal if an automatic defibrillator is not implanted in those who have had symptoms and in the asymptomatic patients with family history of CSD and/or when the arrhythmias may be induced in the laboratory.

Subject headings: ELECTROCARDIOGRAPHY/methods; DEATH, SUDDEN, CARDIAC; VENTRICULAR FIBRILLATION; TACHYCARDIA, VENTRICULAR/diagnosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-51.
2. Brugada J, Brugada P, Brugada R. Clinical and electrocardiographic patterns in patients with idiopathic ventricular fibrillation. En: Farré J, Moro C, eds. Ten years of radiofrequency catheter ablation. Armonk: Futura Publishing, 1998.
3. Viskin S, Belhassen B. Idiopathic ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1999;120:661-71.
4. Roy D, Waxman HL, Kiengle MG, et al. Clinical characteristics and long-term follow-up in 119 survivors of cardiac arrest. Relatives to inducibility at electrophysiologic testing. *Am J Cardiol* 1983;53:969-74.

5. Freedman RA, Swerdlow CD, Soderholm-Difatte V, et al. Prognostic significance of arrhythmia inducibility or non inducibility at initial electrophysiologic study in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1988;61:578-82.
6. Osher HL, Wolff L. Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med Sci* 1953;226:541-5.
7. Edeiken J. Elevation of RS-T segment, apparent or real in right precordial leads as probably normal variant. *Am Heart J* 1954;48:331-9.
8. Roesler H. An electrocardiographic study of high take-off of the R (R')-T segment in right precordial leads. Altered repolarization. *Am J Cardiol* 1960;6:920-8.
9. Calo AA. The triad secondary R wave, RS-T segment elevation and T waves inversion in right precordial leads: a normal electrocardiographic variant. *G Ital Cardiol* 1975;5:955-60.
10. Marriott HJL. *Practical electrocardiography*. 7th ed. Baltimore: Williams and Williams, 1988.
11. Brugada P, Brugada J. A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: right bundle-branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death (abstr). *PACE. Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:746.
12. Brugada P, Brugada J. Right bundle-branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
13. Brugada J, Brugada P, Brugada R. El síndrome de Brugada y las miocardiopatías derechas como causa de muerte súbita. Diferencias y similitudes. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:275-85.
14. Nademane K, Veerakul G, Nimmannit S, et al. Arrhythmogenic Marker for the Sudden Unexplained Death Syndrome in Thai Men. *Circulation* 1997;96:295-2600.
15. 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.
16. Namiki T, Ogura T, Kuwabara Y. Five-year mortality and clinical characteristics of adult subjects with right bundle branch block and ST elevation [abstract]. *Circulation* 1995;93(Supl):334.
17. Hata Y, Chiba N, Hotta K. Incidence and clinical significance of right bundle branch block and ST segment elevation in V1-V3 in 6-to 18-year-old school children in Japan [abstract]. *Circulation* 1997;20(Supl):2310.
18. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-6.
19. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997;95:2277-85.
20. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 1999;20:465-70.
21. Proclemer A, Facchin D, Fedruglio GA, et al. Fibrillazione ventricolare recidivante, blocco di branca destra, persistent sopraslivellamento del tratto ST in V1-V3: Una nuova sindroma antiaritmica? Descrizione di un caso clinico. *G Ital Cardiol* 1993;23:1211-8.
22. Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, et al. 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;10:214-8.
23. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right Bundle-Branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. A Marker for Sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-60.
24. Veerakul G, Nademane K. Dynamic changes in the RBBB and ST-elevation in the right precordial leads observed in patients with idiopathic ventricular fibrillation: evidence of phase 2 repolarization abnormality [abstr]. *Circulation* 1996;98(Supl):626.
25. Fontaine G, Piot O, Sohal P, et al. Right precordial leads and sudden death. Relation with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:1323-9.
26. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al. Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. *Am J Cardiol* 1996;78:581-3.
27. Matsuc K, Shimizu W, Kurita T, et al. Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:508-12.
28. Bejerregaard P, Gussak, Kotar SL, et al. Recurrent syncope in a patient with prominent J-wave. *Am Heart J* 1994;127:1426-30.

29. Miyasaki T, Mtamura H, Miyoshi S, et al. Autonomic and antiarrhythmic modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-70.
30. Gussak Y, Antzelevitch CH, Bjerregaard P, et al. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:5-15.
31. Antzelevitch C, Sicoury S, Litovsky SH, et al. Heterogeneity within the ventricular wall. *Cir Res* 1991;69:1427-49.
32. Antzelevitch C, Litovsky SH, Lucas A. Epicardium versus endocardium: electrophysiology and pharmacology. En: Zipes D, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*. Nueva York: WB Saunders, 1990:386-95.
33. Belhassen B, Viskin S, Fish R, et al. Effects of electrophysiologic-guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1301-12.

Recibido: 9 de junio del 2000. Aprobado: 29 de junio del 2000.

Dr. Raúl Díaz-Padrón Camejo. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Ciudad de La Habana, Cuba.