

Síndrome de Brugada

Alejandra Bosque-Gómez

Recepción versión modificada 13 de septiembre del 2000; aceptación 19 de septiembre del 2000

En los Estados Unidos, la muerte cardíaca súbita tiene una incidencia de al menos 300,000 casos al año.

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.¹

En la actualidad, muchos casos se explican (sobre todo en la población adulta joven) por el conjunto de enfermedades denominadas como "Enfermedades eléctricas primarias". Estas patologías tienen en común un sustrato genético que altera el potencial de acción cardíaco. En este grupo de enfermedades podemos mencionar: al síndrome de Brugada (Fibrilación ventricular idiopática), el Síndrome de QT largo, y aunque aún no se ha demostrado, tal vez también pertenezca a este conjunto la taquicardia ventricular idiopática.

El Síndrome de Brugada se caracteriza por una elevación peculiar del segmento ST en las precordiales derechas, corazón estructuralmente sano, herencia autosómica dominante, y presentación de muerte cardíaca súbita. En 1992 Pedro y Joseph Brugada describieron los primeros ocho pacientes.² 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.

La prevalencia de la fibrilación ventricular asociada a este trastorno se ha estimado en 40 al 60% de todos los casos de fibrilación ventricular idiopática. Hasta el 50% de todas las muertes súbitas anuales en pacientes con corazón estructuralmente sano son causadas por este síndrome.

La edad media de afectación es de los 30 a los 40 años de edad. En algunos pacientes, la muerte cardíaca súbita, puede ser, desgraciadamente, el primer evento clínico. Una elevación inesperada de la actividad vagal, antes de la fibrilación ventricular, ha sido reportada en estos pacientes,⁸ así como una elevación del tono simpático una semana antes de los episodios de fibrilación ventricular.

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 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.

Debido al reconocimiento tan reciente de este nuevo Síndrome, es difícil dar datos en cuanto a su incidencia y distribución en el mundo. Naturalmente que, cuando se discute la incidencia y prevalencia de un síndrome no puede soslayarse la importancia que ejerce la sospecha clínica por parte del médico observador.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: *Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"*, Juan Badiano Juan Badiano No. 1. Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D. F.

El Síndrome se ha encontrado prácticamente en todos los países del mundo. Su incidencia es difícil de evaluar, pero parece causar de 4 a 10 muertes súbitas por año por 10,000 habitantes en áreas como Tailandia y Laos, representando la causa más frecuente de muerte natural en adultos jóvenes en estos países.⁴

La muerte súbita durante el sueño en adultos jóvenes con corazón estructuralmente sano, se podría decir que es casi endémica en Asia.¹¹ Aihara y colaboradores fueron los primeros en llamar la atención en cuanto a que este grupo de pacientes tenía una elevación del segmento ST en las precordiales derechas, ya fuera durante la noche o en las primeras horas de la mañana.⁶

En un estudio que se llevó a cabo en Japón, se encontraron los cambios electrocardiográficos característicos en 12 de 22,027 sujetos (0.05%); estos 12 individuos eran del género masculino, con corazón estructuralmente sano, y cuatro de ellos tenían antecedente de casi muerte cardíaca súbita.⁷

Como en muchas otras enfermedades cardíacas determinadas genéticamente, la enfermedad es heterogénea, causada por más de un gen. 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 o missense mutations), una el intrón 7 (introducción de dos bases M), y la última representa una sustitución de un nucleótido A en el gen SCN5A.¹²

Cuando las mutaciones con errores de lectura fueron introducidas en oocitos de *Xenopus*, se observó que las células manipuladas genéticamente recobran más rápidamente la inactivación de su canal de sodio que las células no mutantes.⁵ Estas mutaciones afectan la función del canal de sodio.

Electrofisiológicamente el Síndrome de Brugada y la repolarización precoz comparten algunas características. Así como en el Síndrome de Brugada se sabe que el isoproterenol reduce o aún elimina la elevación del segmento ST, en pacientes con repolarización precoz, el propranolol incrementa la magnitud de la elevación del segmento ST.⁵ Interesantemente, esta elevación del segmento ST sensible a isoproterenol, con frecuencia aparece en pacientes con lesión medular alta (C₅C₆). En

contraste con los pacientes con lesión espinal baja, la lesión cervical interrumpe la influencia simpática, mientras que el control simpático permanece intacto, sugiriendo lo anterior que un inadecuado tono simpático en presencia de un parasimpático dominante a nivel cardíaco podría estar implicado en la génesis de esta elevación característica del segmento ST en el Síndrome de Brugada.

La estimulación en el laboratorio de electrofisiología induce fibrilación ventricular en casi todos los pacientes con historia de casi muerte cardíaca súbita o síncope. Los potenciales tardíos positivos son un hallazgo frecuente; debido a que las manifestaciones electrocardiográficas del Síndrome suelen ser transitorias, los de bloqueadores de los canales de sodio, incluyendo ajmalina, procainamida, flecainida, se han utilizado para "desenmascarar" eléctricamente a la entidad.⁹ Todos los pacientes con síncope de causa desconocida o fibrilación ventricular considerada como idiopática y de ser posible sus familiares, o los familiares de un paciente con muerte cardíaca súbita, deben someterse a la prueba farmacológica. La administración de drogas anti-arritmicas puede utilizarse como método de diagnóstico del Síndrome. Sobre todo porque el electrocardiograma típico puede desaparecer (normalizarse) durante el seguimiento. Con fármacos anti-arritmicos como la amiodarona el patrón electrocardiográfico puede empeorar. Es importante tener en cuenta que el grado de elevación del segmento ST parece estar relacionado con la mayor o menor presentación de arritmias espontáneas, aunque esta hipótesis no ha sido sustentada del todo por una mayor cantidad de datos.

Los factores desencadenantes de los episodios de arritmias no están claros. 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. En algunas publicaciones, 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. Sin embargo lo cierto es que, ni todos los pacientes mueren en la noche, ni la estimulación con marcapasos previene la muerte súbita. Probable-

mente existirán pacientes en quienes la estimulación vagal facilite las arritmias; en otros, las arritmias ocurren con mayor frecuencia durante la estimulación adrenérgica, mientras que en otros, aparentemente no hay participación del sistema nervioso autónomo.⁸

Un 10% de los pacientes con este Síndrome presenta también fibrilación auricular paroxística o crónica. Esta fibrilación auricular puede comenzar a una edad muy joven, sugiriendo un origen genético.¹⁶ Es posible que el mismo defecto genético afecte la electrofisiología ventricular y auricular.

De los aspectos más fascinantes del Síndrome parece ser el origen de los cambios electrocardiográficos y la causa desencadenante de las arritmias ventriculares. En cuanto al origen del electrocardiograma, los estudios del grupo de Antzelevitch son los más relevantes.¹³ Este grupo ha demostrado que las células cardíacas tienen propiedades electrofisiológicas distintas a nivel endocárdico, mesocárdico y epicárdico.

El bloqueo de "rama derecha" (el grupo de Antzelevitch lo denomina onda J), estaría relacionado con la pérdida del potencial de acción normal a nivel de las células epicárdicas. De hecho la expresión de los genes del canal potasio es distinta tanto en el endocardio como en el epicardio. En el epicardio ventricular derecho, el gen Kv4.2 se expresa mucho más que en el resto del miocardio. En realidad, el gen Kv4.2 era un buen candidato para explicar el Síndrome a través de alteraciones Ito (corriente transitoria hacia el exterior de potasio, durante el potencial de acción). El descubrimiento de alteraciones en el canal de sodio como responsables del síndrome, nos obliga a reconsiderar las causas del bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST y arritmias polimórficas.

El mismo grupo de Antzelevitch ha demostrado que también existe una reacción diferente de las células epicárdicas y endocárdicas al bloqueo de canal de sodio producido por la flecainida.¹⁴ Estas diferencias podrían estar ocasionadas por una expresión distinta del canal de sodio en el epicardio y endocardio, tal como se sabe que también ocurre con la expresión del canal de potasio. Naturalmente, tampoco hay que olvidar que las interacciones entre los distintos canales y efectos electrofisiológicos son muchas. También, resulta muy difícil explicar por el momento, porqué mutaciones en el

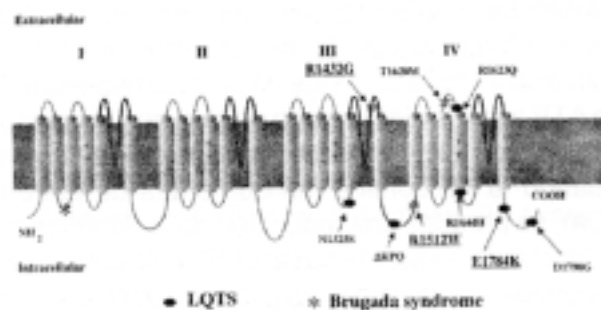


Figura 1. Localización de las cuatro regiones exónicas del canal de sodio. En asteriscos, situación de las mutaciones actualmente descritas en el Síndrome de Brugada.

gen SNC5A con efectos electrofisiológicos tan distintos dan por consecuencia electrocardiogramas tan similares y desencadenan las mismas arritmias ventriculares. Se ha discutido si es que el electrocardiograma pone de manifiesto un verdadero bloqueo de rama derecha o se trata en realidad de una elevación del punto J. Los datos clínicos y electrofisiológicos sugieren que los dos fenómenos pueden estar presentes.¹⁵

En las distintas especies hay una gran variabilidad en la intensidad de corrientes celulares. La Ito, por ejemplo, es muy intensa en el hombre, perro, conejo y rata, y muy baja en otras especies. No sólo hay variaciones entre especies, sino que la expresión de los canales varía en su distribución geográfica (endocardio-epicardio) filogenéticamente. Los efectos antiarrítmicos son distintos en el epicardio y el endocardio debido a esta heterogeneidad. Cambios fisiológicos y muchas intervenciones pueden llevar al desarrollo de un patrón electrocardiográfico como el encontrado en el Síndrome de Brugada. Así, las ratas tienen una línea isoeletrica entre el QRS y la onda T en el momento del nacimiento, pero desarrollan elevación del ST progresivamente después de las dos semanas de vida. Esto coincide con el aumento en la intensidad de la corriente Ito. En el hombre esto ocurre a los 6 meses de edad. Sin embargo, en los mamíferos adultos no se observa elevación del segmento ST en condiciones normales. La hipotermia, produce elevación del segmento ST. Experimentalmente, la aplicación de frío en el epicardio también produce elevación del segmento ST. Intervenciones

farmacológicas del tipo del bloqueo del canal de sodio, bloqueadores de la corriente de calcio o activadores de la corriente de potasio dependiente de ATP abrevian la duración del potencial de acción monofásico de las células con una Ito intensa. Cuando la Ito domina las corrientes de entrada (ICa), se produce una reducción de la duración del potencial de acción de hasta el 70%, resultando en la pérdida del lomo del potencial de acción a nivel epicárdico en algunos lugares y en otros no. Esto causa una gran heterogeneidad de duración de potenciales de acción y períodos refractarios. Células con un potencial de acción de corta duración pueden ser reexcitadas por células adyacentes con un potencial de acción largo debido al gradiente eléctrico que se crea en la fase 2 del potencial de acción. Así, todas las intervenciones que aumenten la corriente de potasio aumentarán el grado de elevación del segmento ST, mientras que las intervenciones que incrementen la corriente de calcio disminuirán el grado de elevación del segmento ST. Esto pudiera explicar en parte los cambios electrocardiográficos característicos del Síndrome de Brugada. Sin embargo, aún no se han dilucidado los cambios espontáneos que ocurren en el electrocardiograma (normalización). Si bien sabemos que los cambios en el tono autonómico pueden exagerar o hacer desaparecer el segmento ST, clínicamente se observan marcados cambios en el electrocardiograma en situaciones autonómicas en apariencia idénticas, o al menos sin grandes cambios en la frecuencia cardíaca. Esta gran variabilidad electrocardiográfica sugiere un trastorno funcional y hace muy difícil aceptar la tesis de un daño estructural permanente en el canal de sodio. Los moduladores exactos de estos cambios, son desconocidos.

Se ha discutido por otra parte, mucho acerca de una posible relación entre el Síndrome de Brugada y otros síndromes, especialmente la displasia ventricular derecha. Esta discusión ha sido promovida por investigadores italianos,¹⁷ sugiriendo que en casos aislados de pacientes con un electrocardiograma compatible con el Síndrome de Brugada los hallazgos anatomopatológicos demuestran una displasia ventricular derecha. El reciente descubrimiento de las anomalías genéticas causantes del Síndrome de Brugada localizadas en el cromosoma 3, una localización muy distinta de los sitios

cromosómicos en los que se localiza la displasia ventricular derecha, concluye toda discusión al respecto. El diagnóstico de displasia ventricular derecha se basa en hallazgos casi siempre anatomopatológicos que consisten principalmente en infiltración por células adiposas, dilatación ventricular derecha que se acompaña de trabeculación exagerada.

El Síndrome de Brugada es una enfermedad extremadamente maligna. 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. Esto tiene gran relevancia para el tratamiento de ambos grupos de pacientes. El pronóstico de todos los pacientes es excelente cuando se les provee con un desfibrilador implantable (ICD), en cambio con tratamiento a base de amiodarona o beta bloqueador, solamente en el primer caso se les logra proteger contra eventos de muerte cardíaca súbita.¹⁰ El desfibrilador es un dispositivo que reconoce y termina con eficiencia los episodios de fibrilación ventricular.

Referencias

1. **Myerburg RI, Kessler KM, Castellanos A.** Sudden cardiac death: structure, function and time dependence of risk. *Circulation* 1992;85:(Suppl 1):2-10.
2. **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;20:1391-6.
3. **Miyanuma H, Sakurai M, Odaka H.** Two cases of idiopathic ventricular fibrillation with interesting electrocardiographic findings. *Res Circ* 1003;41:287-291.
4. **Nademanee K.** Sudden unexplained death syndrome in Southeast Asia. *Am J Cardiol* 1997;79:1-10.
5. **Brugada J, Brugada P.** Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:325-31.
6. **Aihara N, Ohe T, Shimomura K.** Time-domain and frequency-domain analyses of signal averaged ECG in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia and nonischemic heart diseases. *J Electrocardiol* 1994;27:(Suppl)194-201.
7. **Kobayashi T, Shintani U, Yamamoto T.** Familial occurrence of electrocardiographic abnormalities of the Brugada-type. *Intern Med* 1996;35:637-40.

8. **Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M.** Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997;95:2277-85.
9. **Brugada J, Brugada P, Brugada R.** Ajmaline unmasks right bundle branch block-like and ST segment elevation in Vi-V3 in patients with idiopathic ventricular fibrillation (abstr). *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1996;27:1061-1070.
10. **Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi H, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S.** Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-1070.
11. **Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Choowakul U, Bhuripanyo K, Likittarasombat K.** Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-2600.
12. **Chen Q, Kirsch GE, Zhang O, Brugada R, Brugada J, Brugada P.** Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-296.
13. **Bjeerrregaard P, Gussak I, Antzelevitch C.** The enigmatic manifestation of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;95-100.
14. **Antzelevitch C, Sicoury S, Litovsky SH, Lucas A.** Heterogeneity within the ventricular wall. *Circ Res* 1991;69:1427-1449.
15. **Thomas SA, Schuessler RB, Berul CI, Rever E.** The connexin 43 on atrial and ventricular conduction. *Circulation* 1998;97:689-691.
16. **Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L.** Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-911.

